

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпік/Ozempic
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відомадіюча речовина)
2) проведені дослідження	x так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	<p>Пептидний гормон GLP-1 належить до надродини споріднених до глюкагону пептидів. Фізіологічно GLP-1 секретується як відповідь на прийом їжі з гена попереднього проглюкагону в ендокринних L-клітинах кишечника, а також у задньому відділі головного мозку з нейронів nucleus tractus solitarius. Існує велика кількість літературних даних з фізіології та фармакології GLP-1. Амінокислотна послідовність GLP-1 зберігається у ссавців, і ідентифіковано лише один рецептор - GLP-1R. GLP-1R є рецептором, пов'язаним з G-білком, що належить до B-сімейства. Існує тісна гомологія між рецептором GLP-1 у різних видів ссавців, причому GLP-1R шурів та людини має 90% гомології, а мавпи та людини - 99%. Клітинна дія GLP-1 опосередковується через Gs-білок та шлях аденілатциклази, що веде до накопичення внутрішньоклітинного цАМФ. У бета-клітинах підшлункової залози зв'язування рецепторів призводить до подальшої активації фосфокінази А та збільшення внутрішньоклітинного цитозольного Ca²⁺ та екзоцитозу гранул, що містять інсулін.</p> <p>У людиноподібних приматів та людини експресія GLP-1R у периферичних органах та мозку добре охарактеризована. У підшлунковій залозі GLP-1R переважно локалізуються у бета-клітинах, що продукують інсулін, з помітно слабшою експресією на ацинарних клітинах екзокринної підшлункової залози. Епітеліальні клітини підшлункової залози не експресують GLP-1R. У нирках і легенях GLP-1R</p>

експресується виключно в клітинах гладких м'язів у стінках артерій та артеріол. У серці GLP-1R локалізований в міоцитах синоатріального вузла. У шлунково-кишковому тракті найвищий рівень експресії GLP-1R у залозі Бруннера у верхній частині дванадцятипалої кишки. Нижні рівні експресії виявляються в тим'яних клітинах і клітинах гладких м'язів у muscularis externa шлунка та нейронах мієнтеріального сплетення по всьому кишечнику. Експресія GLP-1R не спостерігається в печінці та щитовидній залозі. Існує кілька добре охарактеризованих видових відмінностей, оскільки GLP-1R експресується на С-клітинах щитовидної залози гризунів, але не на нормальних людських або С-клітинах людиноподібних приматів, а легені гризунів мають більш високий рівень GLP-1R, ніж людини. GLP-1R експресується в численних окремих ділянках мозку з подібною схемою експресії для гризунів та людиноподібних приматів.

Основними фармакологічними тканинами-мішенями для агоністів GLP-1R є підшлункова залоза (бета-клітини) та мозок. Агоністи GLP-1R мають кілька фармакологічних дій. Функціональні ефекти підшлункової залози включають глюкозозалежне вивільнення інсуліну, а також підвищення регуляції біосинтезу інсуліну, глікокінази та транспортерів глюкози. Агоністи GLP-1R також індують глюкозозалежне зниження секреції глюкагону, що в свою чергу знижує вихід печінкової глюкози. GLP-1 інгібує випорожнення шлунка, викликаючи зменшення рухомості глюкози у плазмі після їжі. Хоча зниження випорожнення шлунка є важливим фізіологічним ефектом природного GLP-1 та агоністів GLP-1R короткої дії, таких як ексенатид та ліксисенатид, зменшення випорожнення шлунка менш важливо для таких агоністів GLP-1R тривалої дії, як ліраглутид, дулаглутид, альбіглутид та семаглутид. Вважається, що цей диференціальний ефект відображає часткову тахіфілаксію. Агоністи GLP-1R знижують споживання енергії, викликаючи відчуття ситості і повноту та знижуючи відчуття голоду. Механізм зменшення споживання енергії добре вивчений, і, як вважають, він залучає GLP-1R у мозку та ключові нейрони, що регулюють апетит, в дугоподібному ядрі гіпоталамуса, а також інші рецептори, що також впливають на задоволеність та вибір їжі, що призводить до зменшення споживання великих кількостей жиру та /або вуглеводів. Докази демонструють, що агоністи GLP-1R знижують систолічний артеріальний тиск і збільшують частоту серцевих скорочень. Докази сприятливого впливу агоністів GLP-1R на серцево-судинні результати, такі як кардіопротекцію, ослаблений атеросклероз, підвищену стабільність тромбоцитів та зниження осідання крові повідомлялись в літературних даних. Семаглутид - це людський аналог GLP-1,

	<p>призначений для введення раз на тиждень, який впливає через GLP-1R рецептор, використовуючи аналогічні шляхи та з подібні клітині дії, як природний GLP-1.</p> <p>Отже, фармакологічні дослідження показали, що семаглутид є рецептор-специфічним довготривалим агоністом GLP-1R, який знижує рівень глюкози в крові та зменшує масу тіла на кількох моделях тварин. Зниження рівня глюкози в крові було спричинене підвищенням рівня інсуліну, а механізм зниження маси тіла включав шляхи регулювання апетиту в мозку. Крім того, семаглутид послаблював розвиток атеросклерозу та мав протизапальну дію в серцево-судинній системі.</p>
<p>1) первинна фармакодинаміка</p>	<p>У кількох дослідженнях з первинної фармакодинаміки семаглутиду як препарат порівняння застосовували ліраглутид. Ліраглутид - це агоніст GLP-1R, що застосовується один раз на день, розроблений компанією Ново Нордіск і схвалений у всьому світі для лікування діабету 2-го типу (Віктоза®) та в деяких країнах для контролю маси тіла (Саксенда). Семаглутид заснований на тій же технології ацилювання, яка використовується для виробництва ліраглутиду. Було продемонстровано, що семаглутид є агоністом людського GLP-1R і має потенціал, подібний до активного препарату порівняння ліраглутиду. Семаглутид був розроблений, щоб мати профіль, придатний для введення раз на тиждень, на основі зв'язування з альбуміном та ферментативною стабільністю, що веде до тривалого періоду напіввиведення з плазми. Зв'язування альбуміну <i>in vitro</i> було задокументовано як зміщення вправо на кривій зв'язування GLP-1R після додавання зростаючих концентрацій альбуміну, тобто у присутності альбуміну для активації GLP-1R потрібні були більш високі концентрації семаглутиду. Показано, що семаглутид має вищу спорідненість до альбуміну, ніж ліраглутид.</p> <p>У перфузійній підшлунковій залозі щурів семаглутид стимулював секрецію інсуліну залежно від дози з EC₅₀ від 13 до 14,5 нмоль/л. У щурів ефективність <i>in vivo</i> оцінювали шляхом підшкірного введення семаглутиду в умовах внутрішньовенної інфузії глюкози. Семаглутид стимулював секрецію інсуліну і знижував рівень глюкози в крові в дозі 30 нмоль/кг (123 мкг/кг), тоді як та ж доза ліраглутиду не мала ефекту. У мишей з діабетом db/db семаглутид знижував рівень глюкози в крові та масу тіла та мав тривалий час дії. ED₅₀ для зниження рівня глюкози в крові через 6 годин після введення оцінювався в 0,30 нмоль/кг для семаглутиду, тоді як він був у 23 рази вищим для ліраглутиду (6,9 нмоль/кг). Таким чином, семаглутид був більш потужним <i>in vivo</i>, ніж ліраглутид, як у щурів, так і у мишей. Максимальні ефекти зниження рівня глюкози в крові були схожі для семаглутиду та ліраглутиду.</p> <p>Свиня є моделлю, де фармакокінетичні профілі агоністів GLP-1R більш подібні до людей, ніж ті, що</p>

спостерігаються у гризунів. Тому свині вважаються основною моделлю для оцінки тривалості дії. У дослідженні гіперглікемічного контролю на карликових свинях семаглутид стимулював секрецію інсуліну протягом 7 днів після введення останньої дози (8,2 мкг/кг). Ефективність семаглутиду була схожа до ліраглутиду у свиней, але тривалість дії була довшою. Субхронічну ефективність та механізм дії семаглутиду оцінювали у мишей з діабетом db/db шляхом підшкірного введення один раз на добу протягом 4 тижнів у дозах від 0,3 до 15 нмоль/кг (від 1,2 до 62 мкг/кг). Семаглутид знижував дозозалежно рівень глюкози в крові та HbA_{1c} та збільшував рівень інсуліну в плазмі крові. Маса бета-клітин підшлункової залози, як правило, збільшувалася, але зміна не була статистично значущою. Острівці, виділені після обробки семаглутидом *in vivo*, мали посилену функцію бета-клітин, що, ймовірно, відображало те, що семаглутид стимулював біосинтез інсуліну.

Вплив та тривалість дії семаглутиду на зниження споживання їжі вивчали у свиней. Стабільний рівень семаглутиду в плазмі крові досягався шляхом введення через день 5 нмоль/кг (21 мкг/кг). Після досягнення стійкого стану введення припиняли та оцінювали щоденне споживання їжі. Семаглутид зменшував споживання їжі у свиней протягом 7 днів після припинення дозування. Ефективність семаглутиду для зменшення споживання їжі була порівнянна з ліраглутидом у свиней, але з більшою тривалістю дії.

Субхронічну ефективність семаглутиду щодо зменшення маси тіла оцінювали у щурів DIO. Підшкірні дози 0,3 та 1,0 нмоль/кг (1,2 та 4,1 мкг/кг) один раз на день протягом 77 днів призвели до дозозалежного значного зменшення маси тіла. Маса тіла втрачалася переважно з втратою жиру. Крім того, семаглутид суттєво та дозозалежно зменшував загальне споживання їжі та впливав на вибір їжі. Коли пропонували *ad libitum* корм та шоколад, щури, яким застосовували семаглутид, вибирали шоколад в меншій кількості порівняно з контрольною групою. Після лікування семаглутидом лептин, загальний холестерин та кількість вільних жирних кислот значно зменшились.

Молекулярний механізм зниження маси тіла оцінювали в дослідженнях, що вивчали доступ семаглутиду до мозку у мишей, а також вплив на нейрони та регуляцію сигналів апетиту та голоду. Після підшкірного введення флуоресцентно мічений семаглутид був виявлений в окремих ділянках мозку, що мають значення для регуляції апетиту, включаючи *area postrema*, *septal nucleus*, *nucleus tractus solitarius* та *arcuate nucleus (ARC)* в гіпоталамусі. В ARC була показана ко-локалізація між семаглутидом та позитивними нейронами CART/POMC (транскрипт, регульований кокаїном та амфетаміном/про-опіомеланокортин). Було показано, що

	<p>семаглутид безпосередньо активує CART/ПОМС-позитивні нейрони та опосередковано інгібує нейропептид Y (NPY)/агуті-пов'язаний пептид (AGRP). У тварин ARC, яким вводили семаглутид, спостерігались більш високі рівні мРНК сигналу ситості CART та нижчі рівні мРНК сигналів голоду NPY та AGRP. Ці експерименти показують, що семаглутид має доступ до ділянок мозку, про які відомо, що вони беруть участь у регуляції апетиту, і що семаглутид має здатність активувати шляхи ситості та інгібувати шляхи голоду.</p>
<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p>Семаглутид не активував тісно пов'язаний рецептор глюкогону, ані жоден з 68 біохімічних рецепторів, проаналізованих у широкому профілі рецепторів. Відповідно, семаглутид вважається високоселективним агоністом GLP-1R з низьким потенціалом вторинних фармакологічних ефектів.</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>Семаглутид досліджували в серії спеціальних досліджень фармакології безпеки, що оцінювали його вплив на центральну нервову систему (ЦНС), функції дихання та нирок та вплив на серцево-судинну систему. Також проводились дослідження серцево-судинної системи <i>in vitro</i> для оцінки потенційного впливу на потенціал серцевої дії. Крім того, електрофізіологію серця контролювали за допомогою ЕКГ у дослідженнях токсичності повторних доз у яванських макак.</p> <p>Як правило, збільшення дози необхідно для забезпечення переносимості семаглутиду при націлюванні на високу експозицію у шурів. Однак у фармакологічних дослідженнях безпеки вводили лише разові дози, які обмежували переносимість. Як результат, найвища доза, протестована на щурах, становила 0,095 мг/кг, що відповідає 1,5-кратній експозиції при максимальній рекомендованій дозі для людини (MRHD) 1 мг/тиждень на основі Стах. Впливу на дихальну систему у шурів у дозах до 0,084 мг/кг не спостерігалось. У дослідженні Ірвіна на ЦНС у шурів спостерігалось зниження активності при найвищій досліджуваній дозі (0,095 мг/кг). Зниження активності - це відомий опосередкований GLP-1R ефект у шурів після активних доз агоністів GLP-1R і вважається пов'язаним із втратою апетиту, передбачуваним фармакологічним ефектом. У дослідженні функції нирок у шурів семаглутид спричиняв гостре транзиторне збільшення діурезу та виведення натрію у найвищих дозах (0,023 та 0,089 мг/кг). Це добре відомі ефекти агоністів GLP-1R у шурів. У людей виявлено, що нативний GLP-1 підвищує натрій-урез та діурез, тоді як про подібний ефект не повідомлялося в дослідженнях із хронічним введенням агоністів GLP-1R. У хронічних токсикологічних дослідженнях на щурах та макаках при експозиції до 27-кратного MRHD не виявлено жодних макроскопічних чи гістопатологічних змін, пов'язаних із лікуванням нирок.</p>

	<p>Семаглутид добре переносився у макак, і в дослідженні серцево-судинної телеметрії не спостерігали побічних ефектів, оцінюючи одноразові дози до 0,47 мг/кг, що відповідає 14-кратній експозиції MRHD на основі C_{max}. Повідомлялося, що агоністи GLP-1R знижують артеріальний тиск у людей та спричиняють збільшення частоти серцевих скорочень на 2-3 удари в хвилину. Ці ефекти не були виявлені в дослідженні одноразової дози у макак. Ніяких впливів на потенціал серцевої дії не спостерігалося в аналізах hERG in vitro або на клітинах волокон Пуркінє кролика, випробовуючи концентрації до 255 разів вище середнього C_{max} при MRHD.</p> <p>У 52-тижневому дослідженні токсичності повторних доз у яванських макак оцінка ЕКГ показала хронічну блокаду лівої ніжки пучка Гіса у однієї самки тварини, яка отримувала 0,36 мг/кг двічі на тиждень (у 27 разів вище експозиції при MHRD). У тварини відсутні клінічні ознаки, пов'язані з результатами ЕКГ, і гістопатологія не виявила корелюючих змін. Блокада ніжок гілок Гіса серця є випадковими знахідками у макак та людей, і в більшості випадків є наслідком інших серцевих захворювань. Частота виникнення блокад лівих ніжок пучків у клінічній програмі із семаглутидом була дуже низькою і не було виявлено дисбалансу між семаглутидом та препаратами порівняння.</p>
<p>4) фармакодинамічні взаємодії</p>	<p>Доклінічні фармакодинамічні дослідження взаємодії лікарських засобів із семаглутидом не проводились. Повідомлялося, що агоністи GLP-1R затримують випорожнення шлунка, що згодом може вплинути на всмоктування одночасно введених препаратів. Вплив семаглутиду на випорожнення шлунка оцінювали в клінічних випробуваннях, і загальної затримки не спостерігалося</p>
<p>3. Фармакокінетика:</p>	
<p>1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</p>	<p>Для характеристики фармакокінетики та метаболізму семаглутиду було проведено широкий спектр досліджень. Дослідження підтвердили, що семаглутид має бажаний тривалий період напіввиведення після підшкірної ін'єкції. Семаглутид має високу рівень доступності (> 85%) і має дуже високий рівень зв'язування з плазмовим альбуміном у всіх видів (> 99%), що підтверджує те, що зв'язування з альбуміном є важливим внеском у довгий період напіввиведення. Семаглутид метаболізується шляхом протеолітичного розщеплення пептидного скелета та послідовного бета-окислення бічного ланцюга жирних кислот. Дослідження проводились на видах, що використовуються в доклінічній програмі безпеки. Оскільки всі доклінічні види та люди виявляли лінійну фармакокінетику, табличні дані системного впливу були нормалізовані дозою.</p>

	<p>Під час розробки, концентрації семаглутиду в плазмі крові вимірювали за допомогою різних перевірених аналітичних методологій. Спочатку імунно-методологічні аналізи використовувались як для зразків тварин, так і для людей (ELISA/LOCi у тварин, LOCi у людей). Однак через субоптимальні результати аналізу, пов'язані з втручанням плазмової матриці, методологія аналізу була змінена на LC-MS/MS як для тварин, так і для людей. Аналіз LC-MS/MS використовувався у всіх основних дослідженнях токсичності на тваринах, включаючи хронічну токсичність, канцерогенність та у всіх основних клінічних випробуваннях, включаючи клінічну фармакологію, біоеквівалентність та випробування фази 3. Аналіз вимірює загальний плазмовий рівень семаглутиду, тобто як зв'язаний семаглутид, так і семаглутид, зв'язаний з альбуміном. Вироблення антитіл проти семаглутиду контролювали у всіх основних дослідженнях на тваринах та людях шляхом перевірених аналізів. У дослідженнях на тваринах розвиток антитіл проти семаглутиду був дуже обмеженим. У всій доклінічній програмі антитіла проти семаглутиду були виявлені менш ніж у 10 тварин, і ніякого впливу на вплив семаглутиду не спостерігалось. У фазі 3 клінічних випробувань утворення антитіл проти семаглутиду також було низьким (1-2 %).</p>
<p>2) всмоктування</p>	<p>Семаглутид добре всмоктувався в місці підшкірної ін'єкції з біодоступністю 86 % у яванської макаки. Біодоступність у людей була однаково високою, 89 % (дослідження 3687). Після підшкірного та внутрішньовенного ведення у макак була охарактеризована фармакокінетика при однодозовому введенні. Кінцеві періоди напіввиведення були подібними (приблизно 51 год), що вказує на те, що елімінація не обмежується швидкістю поглинання з під шкіри. Об'єм розподілу становив 0,2 л/кг, що відповідає обсягу плазми та позаклітинної води у макаки, що, ймовірно, відображає, що семаглутид розподіляється в периферичних тканинах в тій же мірі, що і альбумін. Фармакокінетика семаглутиду після підшкірного введення була пропорційною дозі, і різниці між статями не спостерігалось. Для того, щоб забезпечити подовження експозиції у тварин у дослідженнях з повторними дозами та максимально імітувати профіль експозиції один раз на тиждень у людей, семаглутид застосовували мишей та щурів один раз на добу, а в яванських макак - два рази на тиждень. Через фармакологічний вплив семаглутиду на споживання їжі та масу тіла застосовували поступове підвищення дози для досягнення переносимості вищих доз. Оскільки збільшення дози передбачало збільшення рівня введення, як правило, не можна було визначити фактичне накопичення для кожного рівня дози. Однак, оскільки фармакокінетика була передбачуваною та пропорційною</p>

	<p>дозі в досліджуваних діапазонах доз, системне накопичення прогнозувалося приблизно в 1,5-5 разів у різних видів, виходячи з кінцевого періоду напіввиведення та частоти дозування. У людей накопичення було приблизно в 2 рази, що узгоджується із спостережуваним періодом напіввиведення 149 годин та частотою введення один раз на тиждень (168 годин).</p>
<p>3) розподіл</p>	<p>Зв'язування семаглутиду з білками плазми крові оцінювали <i>in vitro</i> у доклінічних видів та людей. Дослідження показали, що зв'язування з білками плазми крові було високим, > 99 %, у всіх випробуваних видів. Подальші дослідження показали, що альбумін є основним білком плазми, що зв'язує семаглутид. Розподіл семаглутиду вивчали на щурах, використовуючи одне введення міченого тритієм семаглутиду. У дослідженнях QWBA на щурах семаглутид розподілявся в більшості тканин, з часом найвищі його рівні спостерігались у крові та тканинах з великою кількістю судин, таких як легені, нирки, пульпа зуба та матка. Порівняно з кров'ю, низька кількість радіоактивності була присутня в центральній нервовій системі (головний та спинний мозок), що свідчить про обмежений розподіл семаглутиду через гематоенцефалічний бар'єр після одноразового введення. Ця схема розподілу відповідає схемі розподілу альбуміну. У вагітних щурів розподіл міченого тритієм семаглутиду був подібним до розподілу у невагітних тварин. Було показано, що семаглутид розподіляється в тканинах плоду на рівнях, нижчих, ніж у плазмі матері (<4 %), у всі оцінені моменти дослідження. Це говорить про обмежений розподіл по плаценті.</p>
<p>4) метаболізм</p>	<p>Семаглутид - це пептид 4 кДа, до якого жирна кислота приєднується за допомогою гідрофільного зв'язуючого агенту. Виходячи зі структури сполуки, очікується, що розпад пептидного скелета та жирної октадекандіоевої кислоти відбуватиметься пептидазами та поетапним бета-окисленням, які є загальними шляхами метаболізму як у тварин, так і у людей. Підхід до дослідження метаболізму семаглутиду полягав у мітці радіоізотопом жирної кислоти там, де вона приєднана до ADO-лінкеру, щоб дозволити ідентифікувати долю лінкера разом із схемою деградації жирної кислоти та основи пептиду. У попередніх дослідженнях також використовували маркування тирозину в положенні 19.</p>
<p>5) виведення</p>	<p>Метаболізм радіоактивно міченого семаглутиду вивчали <i>in vitro</i> в гепатоцитах щурів, макак та людей. Обмежений метаболізм спостерігався у всіх видів, і унікальних метаболітів людини не утворювалось. Крім того, було показано, що широко розподілена ферментно-нейтральна ендонептидаза (NEP; неприлізин) метаболізує семаглутид <i>in vitro</i>. Також повідомляється, що NEP погіршує природний GLP-1 та ліраглутид. Метаболізм семаглутиду <i>in vivo</i> досліджували методом</p>

хроматографічного профілювання плазми, сечі та фекалій шурів, мавп та людини після введення радіоактивно міченого семаглутиду. У всіх видів незмінений семаглутид був основним компонентом, який циркулював у плазмі (69-93%) у всі досліджувані моменти часу. Семаглутид метаболізувався до виведення, і в плазмі крові у всіх видів було виявлено 7-12 метаболітів. Хроматографічний профіль метаболіту плазми семаглутиду у людей був подібним до профілів у шурів та мавп. В плазмі людини виявлено, що кожен метаболіт вносить 0,4-7,7 % від загальної радіоактивності на основі AUC. Подальший хроматографічний аналіз показав, що найбільший радіоактивно мічений метаболіт (P3) містив три компоненти (P3A, P3B і P3C). Через низьку експозицію метаболітів та подібність метаболітів між різними видами, метаболіти людського семаглутиду вважаються кваліфікованими з питань безпеки у неклінічних дослідженнях безпеки. Виявлено три метаболіти людини; P3B у плазмі та U6 та U7 у сечі. P3B був ідентифікований як семаглутид із усіченням перших 13 N-кінцевих амінокислот. Цей метаболіт також утворився *in vitro* після інкубації семаглутиду з NEP, і тому NEP може бути відповідальним за утворення *in vivo* метаболітів шляхом протеолітичного розщеплення семаглутиду. Оскільки нативний GLP-1 інактивується розщепленням N-кінцевого дипептиду DPP-4, не слід очікувати фармакологічно активного метаболіту P3B, який укорочений 13 N-кінцевими амінокислотами, на GLP-1R. Метаболіти сечі U6 та U7 були ідентифіковані як вільна амінокислота Lys26 з пептидного каркасу, зв'язаного з ободовим лінкером із прикріпленими бічними ланцюгами жирних кислот C4 або C6. Ці метаболіти є продуктами, що утворюються в результаті протеолітичного розщеплення пептидного скелета з послідовним видаленням C2-одиноць шляхом бета-окислення бічного ланцюга жирних кислот (C18 → ... → C6 → C4). Структура метаболітів U6 та U7 також підтвердила, що адо-лінкер виводиться із сечею.

В ході досліджень екскреції на шурах, макаках та людях з радіоактивно міченим семаглутидом, сечею та фекаліями було встановлено, що вони є важливими шляхами виведення матеріалу, пов'язаного із семаглутидом. У тварин 30-37 % радіоактивно міченої дози виводилось із сечею, а 20-35 % - з фекаліями протягом дослідження. У людей 53 % радіоактивно міченої дози виводилось із сечею, а 19 % - з калом. Семаглутид метаболізувався до виведення, і лише обмежені кількості інтактного семаглутиду спостерігались у сечі тварин (<1 %) та людей (3 %). Оскільки семаглутид метаболізується ферментами, широко розподіленими в організмі (тобто NEP), не очікується, що жоден орган відповідає за кліренс сам. Це узгоджується з клінічними даними, які не показують

	<p>клінічно значущих відмінностей у плазмовій експозиції у пацієнтів з різним ступенем печінкової (дослідження 3651) або ниркової недостатності (дослідження 3616).</p> <p>У годуючих щурів, яким вводили радіоактивно мічений семаглутид, спостерігалася екскреція семаглутиду та сполук, отриманих із семаглутиду, в низьких кількостях з молоком (у 3-12 разів менша кількість порівняно з плазмою матері). Основним компонентом був інтактний семаглутид.</p> <p>Отже, семаглутид метаболізувався шляхом протеолітичного розщеплення пептидного скелета та послідовного бета-окислення бічного ланцюга жирних кислот. Цілий неторкнутий лінкер виводився із сечею. Ферменти, що відповідають за метаболізм семаглутиду, широко розподілені в організмі, і тому жоден орган не відповідає за метаболізм. Профіль метаболітів семаглутиду у людей був подібним до профілів у щурів та макак, тому, як вважають, метаболіти семаглутиду людини мають достатній профіль щодо безпеки у доклінічних дослідженнях безпеки.</p>
<p>6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)</p>	<p>Семаглутид є пептидом 4 кДа і не вважається субстратом для ферментів цитохрому P₄₅₀ (CYP) та транспортерів ліків. Тому фокус оцінки взаємодії лікарських засобів (DDI) полягав у дослідженні можливого впливу семаглутиду на ферменти CYP та транспортерів ліків.</p> <p>Семаглутид не впливав на рівень активності ферменту CYP в гепатоцитах людини або гомогенаті печінки щурів, яким вводили семаглутид один раз на день протягом 26 тижнів у дослідженні хронічної токсичності, а семаглутид не пригнічував основні клінічно значущі ферменти CYP₄₅₀ або транспортерів в стандартних аналізах <i>in vitro</i>.</p> <p>Потенціал взаємодії лікарських засобів також оцінювали в клінічних фармакологічних випробуваннях, і клінічно значущих взаємодій не виявляли. В цілому, потенціал семаглутиду спричиняти клінічно значущі взаємодії між лікарськими засобами вважається низьким.</p>
<p>7) інші фармакокінетичні дослідження</p>	<p>Не застосовано</p>
<p>4. Токсикологія:</p>	
<p>1) токсичність у разі одноразового введення</p>	<p>Семаглутид оцінювали за допомогою комплексної токсикологічної програми, що відповідає ICH M3 та S6. Дана програма включала дослідження токсичності при</p>

<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>одноразовому введенні (підшкірному та внутрішньовенному), токсичності при повторних введеннях (DRF (визначення діапазону доз)/MTD (максимальна переносима доза); 2-, 13-, 26- 52-тиждень), генотоксичності (Тест Еймса, Аберация хромосом в лімфоцитах людини – In vitro, Індукція мікроядер при підшкірному введенні), канцерогенності (2-річні дослідження при підшкірному введенні), репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства (Вплив на фертильність та ембріональний розвиток, Ембріотоксичність, Пренатальна і постнатальна токсичність при підшкірному введенні), токсичності по відношенню до неповнолітніх (протягом 11 тижів при підшкірному введенні), місцевої толерантності (при підшкірному введенні та при непередбачуваних шляхах введення – внутрішньом'язово, внутрішньовенно та внутрішньоартеріально), домішок (4- та 13-тижневі дослідження при підшкірному введенні) та механістичних досліджень. Механістичні дослідження були проведені для підтвердження послідовності подій щодо спостережуваних змін клітин щитовидної залози у гризунів та для вивчення ефектів, що спостерігаються в дослідженнях ембріонального розвитку щурів. У всіх основних дослідженнях було підтверджено вплив семаглутиду на організм тварин, і у небагатьох тварин спостерігалось утворення антитіл проти семаглутиду що не впливало на його дію.</p>
<p>3) генотоксичність: in vitro</p>	<p>Семаглутид не показав жодних доказів генетичної токсичності. Оцінку проводили згідно з рекомендаціями ICH S2 з допомогою тесту Еймса in vitro, тесту на аберації хромосом in vitro в лімфоцитах людини та мікроядерного тесту кісткового мозку щурів in vivo.</p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	
<p>4) канцерогенність:</p>	<p>Програма токсикології на мишах, щурах та яванських макаках виявила головним чином ефекти, які, як вважають, опосередковуються фармакологічно через активацію GLP-1R та безпосередньо або вторинно впливають на споживання їжі та масу тіла.</p> <p>Семаглутид спричинив зменшення споживання їжі та початкову, тимчасову втрату маси тіла, з подальшим зменшенням зростання маси тіла; ці ефекти обмежувались дозою у всіх видів. У кількох випадках, коли була перевищена максимально переносима доза, спостерігались несприятливі клінічні ознаки, а отже, у деяких тварин передчасно припиняли лікування. Переносимість семаглутиду, як правило, покращувалася, коли застосовували поступове збільшення дози. Ці спостереження узгоджуються з спостереженнями для агоністів GLP-1R, що існують на ринку, та з тим, що найпоширенішими побічними реакціями у людей є</p>
<p>довгострокові дослідження</p>	
<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	
<p>додаткові дослідження</p>	

шлунково-кишкові ефекти, які включають нудоту, диспепсію та блювоту.

У мишей та щурів спостерігались розширені просвіти та гіпертрофія залоз Бруннера дванадцятипалої кишки. Залози Бруннера беруть участь у виділенні лужного слизу, що містить бікарбонат як середовище для ферментів у верхніх відділах кишкового тракту і тим самим захищає верхні відділи кишкового тракту від кислотного вмісту просвіту шлунку. Залози Бруннера демонструють високу експресію GLP-1R, і тому вважається ймовірним, що пов'язані з лікуванням зміни в залозах Бруннера були зумовлені активацією GLP-1R семаглутидом. Оскільки висновки не були пов'язані із запаленням або пошкодженням клітин ні в залозах Бруннера, ні в кишечнику ні в слизовій оболонці кишечника, та відбулося відновлення після припинення лікування, і оскільки в дослідженнях канцерогенності гризунів не спостерігалось прогресування до гіпер- або неоплазії, результати не вважались несприятливими. Ефекту лікування на залози Бруннера у макак, яким вводили семаглутид до 52 тижнів, не спостерігали при експозиції, яка в 27 разів перевищувала MRHD. Отже, спостережувані зміни у залозах Бруннера у гризунів, як вважається, не становлять загрозу безпеці у людей.

Гіперплазія С-клітин щитовидної залози спостерігалась у всіх основних дослідженнях токсичності повторних доз на мишах, і, отже, в дослідженнях на мишах не вдалося встановити NOAEL для семаглутиду. У щурів ніяких несприятливих змін не спостерігалось, і тому високий рівень дози 0,6 мг/кг/день вважався NOAEL для токсичності повторних доз, що відповідає 27-кратному значенню вище MRHD. Як і очікувалося, гіперплазія С-клітин щитовидної залози, аденоми або карциноми спостерігалися як у мишей, так і у щурів в 2-річних дослідженнях канцерогенності при всіх рівнях дози семаглутиду, що виключає встановлення NOAEL для цих досліджень.

Проліферативні зміни С-клітин у гризунів є відомим ефектом класу після активації GLP-1R агоністами GLP-1R і про них повідомлялося в дослідженнях канцерогенності гризунів з ліраглутидом, розширеним препаратом ексенатиду, ліксисенатидом і дулаглутидом. Зміни С-клітин, індуковані семаглутидом у мишей та щурів, спричинені негенотоксичним, специфічним опосередкованим GLP-1R механізмом, до якого гризуни особливо чутливі. Важливо, що ефект не пов'язаний з прото-онкогеном RET, який часто бере участь у розвитку медулярного раку щитовидної залози людини. Проліферативним змінам С-клітин щитовидної залози передують збільшення кальцитоніну в плазмі, і подібне збільшення було показано для семаглутиду як у мишей, так і у щурів до спостереження змін С-клітин. У дослідженнях токсичності семаглутиду у макак не

спостерігалось збільшення кальцитоніну в плазмі крові і не спостерігалось змін клітин С-клітин після 52 тижнів лікування семаглутидом при експозиції до 27 разів вище MRHD, що узгоджується з функціональною відсутністю GLP-1R у нормальних умовах С-клітини щитовидної залози макаки. Крім того, опубліковані дані показали, що GLP-1R не експресується на нормальних С-клітинах щитовидної залози людини. У клінічних випробуваннях, проведених із семаглутидом, не спостерігалось впливу на рівень кальцитоніну в плазмі крові. Крім того, жодного випадку медулярної карциноми щитовидної залози в клінічній програмі фази 3 не спостерігалось, коли 4792 суб'єкти піддавалися впливу семаглутиду. Отже, виходячи з сукупності наявних даних щодо семаглутиду та інших агоністів GLP-1R, людська значимість С-клітинних пухлин гризунів вважається низькою.

Окрім С-клітинних пухлин, у дослідженнях канцерогенності в дозах до 59 разів вище MRHD у мишей та в 6 разів вище MRHD у щурів не спостерігалось жодних інших пухлин, пов'язаних з лікуванням.

Дослідження токсичності та канцерогенності семаглутиду виявили ефекти, які, як вважається, фармакологічно опосередковані активацією GLP-1R, безпосередньо або вторинно через зменшення споживання їжі та збільшення втрати маси тіла. Як і слід було очікувати, семаглутид індукував гіперплазію і неоплазію С-клітин щитовидної залози у гризунів. Зміни С-клітин у гризунів є ефектом класу для агоністів GLP-1R, і людська значущість пухлин С-клітин гризунів вважається низькою. Жодних інших ефектів, пов'язаних із семаглутидом, що мали б імовірне клінічне значення, не спостерігалось.

<p>5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</p>	<p>Потенціал семаглутиду впливати на фертильність, ембріонально-фетальний розвиток, а також перед- і постнатальний розвиток досліджували у щурів, кроликів та макак відповідно до рекомендацій ICH S5. Макака була включена в якості третього виду, оскільки погана переносимість у матері кроликів перешкождала встановленню співвідношення безпеки між цим видом і людиною, а оскільки результати досліджень токсичності ембріонів-плодів у щурів наводили на думку про необхідність оцінки розвитку ембріона-плода у видів з анатомією жовткового мішка та функцією, яка має більше значення для людини, ніж щур.</p> <p>На сьогодні агоністи GLP-1R, що знаходяться на ринку, показали репродуктивну токсичність у дослідженнях на тваринах, і, як правило, ці продукти не рекомендуються для застосування під час вагітності. Загалом, спостережувані ефекти включають зниження росту плода та скелетні аномалії, включаючи затримку окостеніння. Крім того, в дослідженнях на тваринах з деякими агоністами GLP-1R спостерігали ембріо-фетальну смертність та аномалії плода.</p> <p>Ефектів на фертильність самців щурів не спостерігалось. У самок щурів семаглутид збільшував тривалість циклу еструса та спричиняв зменшення кількості жовтих тіл з подальшим впливом на кількість імплантацій та розмір посліду. Ці ефекти вважалися несприятливою адаптаційною реакцією, вторинною до фармакологічного впливу семаглутиду на споживання їжі та масу тіла.</p> <p>Семаглутид викликав ембріотоксичність у щурів. Спостережувані ефекти включали ембріонально-фетальну смертність, затримку росту, а також скелетні та вісцеральні аномалії. Ефекти спостерігались при рівнях доз 0,03 мг/кг/добу і вище, при цьому експозиція AUC нижче клінічної експозиції при застосуванні MRHD 1 мг/тиждень.</p>
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>Механістичні дослідження продемонстрували, що ембріотоксичні ефекти семаглутиду у щурів були викликані в період органогенезу, коли перевернутий жовтковий мішок з функцією плаценти є відповідальним за надходження поживних речовин в ембріон щурів (GD7-13).</p>
<p>ембріотоксичність</p>	<p>Функціональні GLP-1R експресуються в тканині жовткового мішка щурів протягом цього періоду, і ембріотоксичний ефект семаглутиду пригнічується in</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p></p>

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія

in vitro додаванням специфічного антагоніста GLP-1R. Ці спостереження вказують на роль GLP-1R в ембріотоксичності щурів. Далі було показано, що семаглутид досягає перевернутого жовткового мішка і погіршує утворення піноцитотичних пухирців у клітинах жовткового мішка, що, ймовірно, призводить до гальмування транспорту поживних речовин через перевернуті клітини жовткового мішка від дамби до ембріона. Вважається, що цей механізм мало важливий для людини через видові відмінності в анатомії та функції жовткового мішка, а також через відмічену відсутність експресії GLP-1R в жовтковому мішку яванської макаки. У кроликів спостерігалось переривання вагітності на ранніх термінах та збільшення частоти незначних аномалій розвитку плода при рівнях доз 0,0025 мг/кг/день і вище, при експозиції нижче клінічної експозиції при MRHD 1 мг/тиждень. Аномалії плода у кроликів не нагадували ті, що знайшли у щурів. Спостережувані ефекти у кроликів, можливо, були вторинними у порівнянні з помітним впливом на масу тіла матері, оскільки обмеження їжі, як було показано, спричиняє збільшення частоти переривання вагітності та аномалії плода у кроликів. Однак не можна виключати прямого впливу семаглутиду на ембріонально-фетальний розвиток у кроликів. Отже, NOAEL для ембріонально-фетального розвитку у кроликів був найменшою випробуваною дозою, 0,001 мг/кг/добу, що відповідає експозиції нижче клінічної експозиції при MRHD 1 мг/тиждень.

У яванських макак переривання вагітності на ранніх термінах спостерігалось при застосуванні більш високих доз у дослідженні до і після пологів, але не у двох дослідженнях розвитку ембріо-плоду у макак. У основному дослідженні ембріо-фетального розвитку спостерігалось кілька спорадичних аномалій плода, тоді як жодного не спостерігалось в до- та постнатальному дослідженні. Ці відхилення не нагадували ті, що знайшли у щурів, навряд чи призвели до переривання вагітності на ранніх термінах і збіглися з помітною втратою маси тіла матері до 16 %. Відсутність узгодженості між дослідженнями та відсутність спільності характеру аномалій плода підтверджує, що висновки можуть бути випадковими або пов'язаними із стресом матері та/або втратою маси тіла. Однак, зважаючи на обмежені дані історичного контролю та відсутність досвіду досліджень яванських макак із таким помітним впливом на масу тіла матері, не можна виключати, що ранні втрати вагітності та аномалії плода були пов'язані з лікуванням. Отже, загальний рівень NOAEL у розвитку у яванської макаки був визначений рівнем низької дози 0,015 мг/кг кожен третій день, що приблизно відповідає клінічному впливу на MRHD 1 мг/тиждень.

	<p>У дослідженні до- та післяпологового розвитку на яванських макаках дозування матері було припинено до 140 денного терміну вагітності, а самки до кінця дослідження не отримували лікування, щоб позбавити їх від стресу, спричиненого зниженням маси тіла за допомогою пологів та лактації. Вага як немовлят, так і матерів-тварин у двох групах з найвищими дозами була нижчою за вагу контрольних груп на 1-й день після пологів, але тварини набирали вагу протягом періоду лактації, і до 180-го дня після пологів відмінностей між групами не було. В жодній із груп дозування семаглутиду не впливало на нейро-поведінкові параметри у немовлят. Дані стандартних репродуктивних токсикологічних досліджень та механістичних досліджень були оцінені для оцінки ризику при застосуванні у людини, пов'язаного з дозуванням під час вагітності. Механістичні дані підтверджують, що ембріотоксичність жовткового мішка у шурів навряд чи матиме значення для людини. Однак залучення додаткових механізмів не можна повністю виключити. Втрати вагітності та аномалії плода, що спостерігаються у кроликів та макак, можуть бути випадковими або пов'язаними із помітно зниженою масою тіла матері. Однак виходячи з наявних даних не можна виключити актуальність для людини. Тому застосування семаглутиду під час вагітності не рекомендується.</p> <p>Введення семаглутиду нестатевозрілим шурам протягом 11 тижнів спричиняло зменшення споживання їжі та зменшення приросту маси тіла значно більше, ніж ефект від зменшення споживання лише їжі, на основі порівняння з контрольною групою пар, що годувалась разом. Семаглутид спричиняв затримку статевого дозрівання як у самців, так і у самок, а маса тіла при досягненні статевого дозрівання була вищою, ніж у контрольній групі пар, що годувалась разом. Однак подальших наслідків впливу на регулярність естроального циклу самок, вагу або мікроскопічну патологію репродуктивних органів будь-якої статі, лібідо, репродуктивну здатність або плодючість обох статей не було, або на здатність самок підтримувати вагітність до середини гестації. Тому затримки у досягненні статевого дозрівання не вважалися несприятливими. Відповідно, NOAEL вважали найвищою випробуваною дозою, 0,6 мг/кг/добу, що відповідає 22-кратній експозиції при MRHD 1 мг/тиждень.</p>
6) місцева переносимість	<p>Оцінка місцевої переносимості семаглутиду виявила лише випадкові та незначні зміни в місці ін'єкції, які були пов'язані з носієм або самою процедурою підшкірної ін'єкції. Той самий носій, що складається з динатрію дигідрату гідрофосфату (1,42 мг/мл), пропіленгліколю</p>

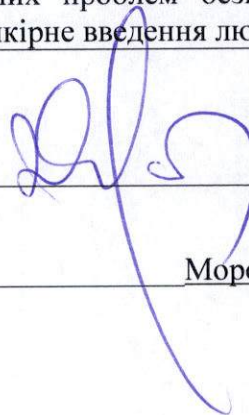
	(14,0 мг/мл) та фенолу (5,50 мг/мл) у воді для ін'єкцій з доведенням до рН 7,4, використовувався у всіх токсикологічних дослідженнях; склад носія був подібним до клінічного лікарського засобу. Отже, випадкові реакції тканин, які спостерігалися після введення лікарського препарату семаглутиду в токсикологічних дослідженнях, були слабкими і не вважаються такими, що загрожують безпеці людини.
7) додаткові дослідження токсичності:	<p>Дослідження токсичності на самках карликових свиней було проведено для того, щоб оцінити придатність карликової свині як третього виду для досліджень розвитку ембріонально-плодового розвитку. Дослідження показало, що переносимість матері низька, оскільки у цього виду переносились лише рівні експозиції до 6-кратного MRHD до 1 мг/тиждень на основі AUC. Оскільки яванська макака переносила дози до 27-кратного MRHD у 52-тижневому дослідженні токсичності, макака була обрана для оцінки вищої експозиції семаглутиду в дослідженнях ембріо-фетального розвитку.</p> <p>Специфікація лікарського засобу на семаглутид містить чотири групи домішок: гідрофільні домішки, гідрофобні домішки 1, гідрофобні домішки 2 та білки з високою молекулярною масою (HMWP). Усі домішки відносяться до семаглутиду і були кваліфіковані в неклінічних дослідженнях. Під час розробки семаглутид виготовлявся синтетичним способом до клінічної фази 2. Перед початком клінічної фази 3 процес випробувань був змінений на процес, коли пептидний каркас семаглутиду вироблявся технологією рекомбінантної ДНК у штамі <i>Saccharomyces cerevisiae</i>. Аналітичне порівняльне дослідження підтвердило, що зміна виробничого процесу головним чином змінила профіль фонові домішки низького рівня, тоді як домішки, що стосуються продукту семаглутиду, що свідчать про стабільність, були однаковими для обох процесів. І профіль фонові домішки, і виявлені групи домішок, пов'язаних із семаглутидом, були протестовані в доклінічних дослідженнях на рівнях, що перевищують рівні кінцевого лікарського препарату. У доклінічному дослідженні NOAEL групи домішок випробовували в 61- 108 разів, що перевищували найвищі кількості для щотижневої дози 1 мг (MRHD) у пацієнта вагою 70 кг. Відповідно, групи домішок вважаються визначеними щодо безпеки, а запропоновані критерії прийнятності в процесі використання вважаються виправданими. Оскільки межі специфікації терміну придатності нижче, ніж запропоновані критерії використання, межі специфікації терміну зберігання також вважаються виправданими. Під час виготовлення лікарського препарату не було виявлено жодних домішок, пов'язаних із процесом.</p>
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	

	Визначено одну органічну речовину з первинного пакувального матеріалу, яка не викликала жодних проблем із безпекою.
інше	<p>Безпека підшлункової залози із агоністами GLP-1R та інгібіторами DPP-4 пильно контролюється виробниками та органами охорони здоров'я. Деякі літературні звіти припускають ризик розвитку аденокарцином і глюкагоном підшлункової залози при терапії на основі інкретину. Однак результати, про які повідомляється у цих дослідженнях, були оскаржені. Крім того, достовірність імуногістохімічних даних щодо локалізації GLP-1R в протоковій та екзокринній частині підшлункової залози була поставлена під сумнів останніми даними, які свідчать про те, що імуногістохімія GLP-1R не є дійсною з наявними в даний час комерційно доступними антитілами для виявлення. Більш пізні дослідження без цих методологічних проблем не змогли продемонструвати наявність GLP-1R у клітинах протоки або в аденокарциномах підшлункової залози. У 13-тижневому дослідженні токсичності семаглутиду у щурів спостерігались мінімальна вогнищева атрофія ацинарів та моноклеарні запальні клітини в екзокринній підшлунковій залозі з низьким рівнем захворюваності та тяжкості в лікуваних та контрольних групах. Ці висновки є загальнодоступними знахідками у щурів і спостерігались лише в цьому ізольованому дослідженні. Отже, ці результати вважаються навряд чи пов'язаними з лікуванням. Трохи знижена вага підшлункової залози у 52-тижневому дослідженні макак та дегрануляція ацинарних клітин екзокринної підшлункової залози у дослідженні макак DRF вважалися, ймовірно, вторинними ефектами щодо зменшення споживання їжі. Жодних ознак гострого панкреатиту, викликаного семаглутидом, аденокарциноми підшлункової залози, глюкагономи та інших проліферативних уражень підшлункової залози не спостерігалось в жодному дослідженні токсичності повторних доз або дворічних дослідженнях канцерогенності.</p> <p>Таким чином, в програмі токсикології із семаглутидом не виявлено жодних конкретних занепокоєнь, що стосуються можливого несприятливого впливу на підшлункову залозу у людей. Це узгоджується з висновками оцінки безпеки підшлункової залози для агоністів GLP-1R, проведеної FDA США та ЕМА.</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Семаглутид оцінювали за комплексною доклінічною програмою. Фармакологічні дослідження підтвердили, що семаглутид є потужним та селективним агоністом GLP-1R, демонструючи відомі фармакологічні ефекти класу агоністів GLP-1R, тобто зниження рівня глюкози в крові та зменшення маси тіла. Крім того, семаглутид послаблював атеросклероз і асоціювався з протизапальним профілем в ураженій аортальній тканині.

Доклінічні дані з безпеки, як правило, були пов'язані з відомою фармакологічною дією агоністів GLP-1R. Ефект відомого класу гіперфункції та новоутворень С-клітин щитовидної залози спостерігався у гризунів. Виходячи з сукупності наявних доклінічних та клінічних даних, людська значимість ефекту цього класу у гризунів вважається низькою. Семаглутид негативно впливав на ембріонально-фетальний розвиток у шурів за допомогою опосередкованого GLP-1R механізму, пов'язаного з жовтковим мішком гризунів. Через різницю видів в анатомії та функції жовткового мішка, а також через відсутність експресії GLP-1R у жовтковому мішку яванської макаки, цей механізм вважається малоімовірним для людей. Збільшення втрат вагітності та аномалії розвитку плода, що спостерігаються у кроликів та макак, можуть бути випадковими або пов'язаними із помітно зниженою масою тіла матері. Однак, виходячи з наявних даних, не можна виключати актуальність для людини. Тому застосування семаглутиду під час вагітності не рекомендується. Загалом, всебічна доклінічна програма не виявила жодних проблем безпеки, що забороняють хронічне підшкірне введення людям.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Генеральний директор



Мороз В.В.

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Оземпик/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордиск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордиск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так Ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване із підвищенням дози випробування щодо застосування під шкіру одноразових доз препарату NNC 0113-0217 з метою оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетики і фармакодинаміки у здорових пацієнтів чоловічої статі.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	з 12 червня 2007 року до 9 жовтня 2007 року

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Планувалося залучити до участі у випробуванні до 72 пацієнтів: 8 здорових пацієнтів чоловічої статі для кожного рівня дозування (6 пацієнтів для прийому активного препарату та 2 пацієнти – для прийому плацебо). Фактично, до участі у випробуванні було залучено разом 56 здорових чоловіків; 42 з них приймали препарат NNC 0113-0217, а 14 – плацебо.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку і переносимість препарату NNC 0113-0217 при його застосуванні з підвищенням одноразових доз під шкіру у здорових пацієнтів чоловічої статі з метою визначення максимальної переносимої дози. <p>Вторинні цілі.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити фармакокінетику препарату NNC 0113-0217 у здорових пацієнтів чоловічої статі після його застосування з підвищенням одноразових доз під шкіру. • Оцінити фармакодинамічний ефект впливу препарату NNC 0113-0217 на регуляцію глюкози у здорових пацієнтів чоловічої статі після його застосування з підвищенням одноразових доз під шкіру. • Вивчити вплив препарату NNC 0113-0217 на апетит і споживання калорій у здорових пацієнтів чоловічої статі після його застосування з підвищенням одноразових доз під шкіру. • Вивчити ефект впливу препарату NNC 0113-0217 на діурез у здорових пацієнтів чоловічої статі після його застосування з підвищенням одноразових доз під шкіру.
11. Дизайн клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване із підвищенням одноразових доз випробування, призначене для вивчення безпеки, переносимості, фармакокінетики і фармакодинаміки препарату NNC 0113-0217 у порівнянні з плацебо при застосуванні у здорових чоловіків. • Застосування з підвищенням одноразових доз 7 рівнів у паралельних групах: 0,625 мкг/кг, 1,25 мкг/кг, 2,5 мкг/кг, 5 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг та 20 мкг/кг маси тіла (планувалося додати також 40 мкг/кг та 80 мкг/кг для визначення максимальної переносимої дози). Після кожної дози здійснювали оцінку безпеки всліпу (включаючи 48-годинні фармакокінетичні дані) і перехід до підвищення дози

	<p>до наступного рівня дози не дозволявся, якщо оцінка щодо безпеки свідчила про досягнення непереносимого рівня дози [що заздалегідь був визначений як рівень, при якому у $\geq 50\%$ пацієнтів виникають клінічно важливі небажані явища помірного/тяжкого ступеня інтенсивності, що можливо або вірогідно пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, або при якому у ≥ 1 пацієнта спостерігається серйозне небажане явище, можливо пов'язане з досліджуваним лікарським засобом, з наступним розглядом Групою з питань безпеки випробування (англ. "Trial Safety Group") перед переходом до застосування дози наступного рівня].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Після успішного скринінгу (Візит 1) пацієнтам пропонувалося перебування у лікарні тривалістю 8 днів (Візит 2), включаючи оцінку перед початком (День "0"), у день прийому дози (День 1) та у 6 додаткових днів (Дні 2-8) з безперервним моніторингом та оцінкою глікемічного контролю. Якщо результати клінічної оцінки дозволяли, пацієнтів виписували з лікарні, після чого вони поверталися туди для амбулаторного обстеження в ході додаткових двох візитів (Візити 3 та 4), а також для завершального візиту (Візит 5).
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основні критерії включення до дослідження: пацієнти чоловічої статі віком 18-65 років з індексом маси тіла $< 35,0 \text{ кг/м}^2$ (маса тіла: від 50 до 150 кг) та з гарним станом здоров'я згідно з інформацією про історію захворювань, з результатами фізичного огляду, в тому числі згідно з результатами ЕКГ-обстеження і лабораторного аналізу. Основні критерії виключення: пацієнти з інфарктом міокарда, що відбувся за останні 12 місяців; пацієнти, які приймають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, бета-блокатори, тіазидні діуретики, тиреоїдні гормони та/або ліки для зниження рівня ліпідів з нестабільною дозою протягом понад 6 тижнів; застосування препаратів для зменшення маси тіла; наявність клінічно серйозних захворювань шлунково-кишкового тракту; одночасне лікування засобами, що відомі як такі, що перешкоджають метаболізму глюкози; а також показник систолічного АТ у положенні лежачи на спині при скринінгу $> 160 \text{ мм рт. ст.}$ чи діастолічного 90 мм рт. ст. або частота серцевих скорочень поза діапазоном 50-90 ударів на хвилину. Основні критерії виходу з дослідження в день застосування препарату: відкликання інформованої згоди, паління протягом трьох днів перед днем застосування терапії, активні фізичні вправи</p>

	протягом чотирьох днів перед днем застосування терапії, вживання алкогольних напоїв протягом 48 годин перед днем застосування терапії, позитивний результат тесту на наркотики, недотримання вимоги голодування (окрім вживання води) після 22:00 години вечора перед днем застосування терапії.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Активний препарат NNC 0113-0217 (1 мг/мл та 10 мг/мл розчин для ін'єкцій) застосовувався шляхом одноразової ін'єкції під шкіру у підняту складку шкіри на передній поверхні стегна приблизно о 08:00 в день застосування терапії за допомогою картриджа ємністю 1,5 мл з одноразовими голками НордіПен® та Новофайн®. Дози становили 0,625 мкг/кг, 1,25 мкг/кг, 2,5 мкг/кг, 5 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг та 20 мкг/кг маси тіла. У випробуванні застосовували серії препарату таких номерів: TLDP 004 (1 мг/мл розчин) та TLDP 005 (10 мг/мл розчин).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Розчин плацебо для ін'єкцій вводили таким же чином, що й активний препарат. У випробуванні застосовували серії таких номерів: TLDP 003 (розчин плацебо).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Змінні параметри фармакокінетики: концентрація препарату NNC 0113-0217 у плазмі крові протягом 416 годин.</p> <p>Змінні параметри фармакодинаміки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рівень глюкози, інсуліну та глюкагону в плазмі крові вранці натщесерце [Візити 1, 2 (всі дні), 3 та 4]; • профіль глюкози, інсуліну і глюкагону в плазмі крові протягом 14 годин під час Візиту 2 (День 1); • маса тіла та індекс маси тіла; • відчуття апетиту, що визначається за візуальною аналоговою шкалою (оцінка ступеня відчуття голоду, відчуття повноти у шлунку, ситості, очікуваного споживання їжі, спраги, загального самопочуття і нудоти) після стандартизованого прийому їжі під час Візиту 2 (Дні 0, 2 та 8); • споживання калорій при заданому прийомі їжі під час Візиту 2 (Дні 0, 2 та 8).
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища. • Показники клінічних лабораторних досліджень (гематологія, біохімія, кальцитонін, профіль ліпідів, параметри згортання

	<p>крові, аналіз сечі).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Результати фізичного обстеження. • Показники життєво важливих функцій • Результати ЕКГ-обстеження.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Було визначено дві вибірки пацієнтів для аналізу. Вибірка пацієнтів для аналізу даних щодо безпеки включала всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали відповідне лікування (разом 56 пацієнтів). Вибірка пацієнтів для аналізу ФК/ФД включала всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали відповідне лікування і які відповідали критеріям виключення і включення, за наявності даних щодо ФК та/або ФД кінцевих точок (разом 55 пацієнтів). Було застосовано двобічні тести та 5%-й рівень значимості даних. Первинна мета полягала в тому, щоб оцінити безпеку і переносимість препарату NNC 0113-0217 у здорових пацієнтів чоловічої статі. Первинними кінцевими точками безпеки були небажані явища, результати фізичного обстеження, показники життєво важливих функцій, результати ЕКГ-обстеження і параметри клінічного лабораторного аналізу. Усі параметри безпеки оцінювалися описовим чином без застосування формальної статистики. Вторинні кінцеві точки ефективності включали фармакокінетичні та фармакодинамічні кінцеві точки. Нижче наведені ті фармакокінетичні кінцеві точки, що визначалися з картини концентрацій препарату NNC 0113-0217 у плазмі крові протягом 416 годин: $AUC_{0-48\text{год}}$, $AUC_{0-168\text{год}}$, $AUC_{0-\infty}$, AUC_{last}, $AUC_{\%extra}$, C_{max}, t_{max}, λ_z, $t_{1/2}$, кліренс (CL), видимий об'єм розподілу (V_z/F) та середній час утримання препарату в організмі (англ. "Mean Residence Time", скор. "MRT"). Дозозалежність $AUC_{0-48\text{год}}$, $AUC_{0-168\text{год}}$, $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} оцінювалась шляхом лінійної регресії логарифму кінцевої точки за логарифмом дози. Перевірялася гіпотеза наявності дозозалежності; за цією гіпотезою передбачалося, що нахил лінії регресії становить одиницю. Фармакодинамічні кінцеві точки включали таке: зміну рівня глюкози, інсуліну та глюкагону в плазмі крові вранці натщесерце від початкового перед дослідженням рівня (День "0") до рівня у День 2 та День 8 Візиту 2; $AUC_{\text{glucose}0-14\text{год}}$, $AUC_{\text{insulin}0-14\text{год}}$, $AUC_{\text{glucagon}0-14\text{год}}$; зміни маси тіла та ІМТ (індекс маси тіла) від початкового перед дослідженням рівня до рівня, визначеного під час завершального обстеження; апетит, що оцінювався за візуальними аналоговими шкалами (оцінка ступеня відчуття голоду, повноти у шлунку, ситості, очікуваного споживання їжі, спраги, загального самопочуття і нудоти) після</p>

	<p>стандартизованого прийому їжі; та довільного споживання калорій в ході вечері в День "0", 2 та 8 Візиту 2. Рівень глюкози, інсуліну та глюкагону в плазмі крові натщесерце в День 2 та 8 аналізували за допомогою моделі повторних вимірювань із застосуванням дози, дня і залежності "доза-день" в якості фіксованих ефектів, а також початкових показників і залежності "показник-день" в якості коваріат. Перевіряли загальний ефект впливу дози в День 2 та в День 8. Показники кінцевої точки AUC_{0-14год.} для глюкози, інсуліну та глюкагону логарифмували та аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі (ANOVA) із застосуванням дози в якості фіксованого ефекту і початкового показника (показника, отриманого перед застосуванням дози) в якості коваріати. Перевіряли загальний ефект впливу дози. Результати вимірювання маси тіла, оцінки апетиту і споживання калорій аналізувалися лише шляхом описової статистики.</p> <p>Для кінцевих точок AUC_{0-48год.}, AUC_{0-168год.}, AUC_{0-∞} та C_{max} було здійснено незапланований пошуковий аналіз дозозалежності для найбільших застосованих доз препарату NNC 0113-0217 (10, 15 та 20 мкг/кг; а також 5, 10, 15 та 20 мкг/кг).</p>				
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>		<p>Плацебо (n = 14)</p>	<p>0,625 мкг/кг (n = 6)</p>	<p>1,25 мкг/кг (n = 6)</p>	<p>2,5 мкг/кг (n = 6)</p>
<p>Вік (роки) (середнє ± СВ)</p>	<p>42,2 ± 8,9</p>	<p>44,0 ± 9,8</p>	<p>44,3 ± 9,8</p>	<p>40,3 ± 12,5</p>	
<p>Етнічне походження, N (%)</p> <p>Білі</p> <p>Негроїди/ афроамериканці</p> <p>Інші (араби)</p>	<p>14 (100%)</p> <p>0</p> <p>0</p>	<p>6 (100%)</p> <p>0</p> <p>0</p>	<p>5 (83,3%)</p> <p>0</p> <p>1 (16,7%)</p>	<p>6 (100%)</p> <p>0</p> <p>0</p>	
<p>Індекс маси тіла, кг/м², середнє ± СВ</p>	<p>25,6 ± 2,7</p>	<p>26,9 ± 1,4</p>	<p>25,7 ± 1,4</p>	<p>25,5 ± 2,1</p>	
<p>Маса тіла, кг, середнє ± СВ</p>	<p>80,9 ± 10,7</p>	<p>90,4 ± 6,7</p>	<p>81,9 ± 7,4</p>	<p>79,5 ± 8,8</p>	
<p>Вік, роки, середнє ± СВ</p>	<p>30,7 ± 4,5</p>	<p>36,2 ± 9,2</p>	<p>39,8 ± 9,9</p>	<p>38,8 ± 7,3</p>	
<p>Етнічне походження, N (%)</p> <p>Білі</p>	<p>5 (83,3%)</p>	<p>6 (100%)</p>	<p>6 (100%)</p>	<p>6 (100%)</p>	<p>6 (100%)</p>

Негроїди/ афроамериканці	1 (16,7%)	0	0	0
Інші (араби)	0	0	0	0
Індекс маси тіла, кг/м ² , середнє ± СВ	27,4 ± 2,1	26,2 ± 1,4	26,2 ± 1,5	25,4 ± 3,2
Маса тіла, кг, середнє ± СВ	91,7 ± 10,6	82,1 ± 8,0	82,7 ± 7,5	84,1 ± 14,1

<p>20. Результати ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Середнє гармонійне величини періоду напіввиведення $t_{1/2}$ у плазмі крові становило приблизно 5 днів у групі застосування дози 5 мкг/кг та від 6½ до 7 днів – у групах застосування доз 10, 15 та 20 мкг/кг. • Середній t_{max} при дозі 5 мкг/кг становив 30 годин і знаходився у діапазоні від 16 до 20 годин при застосуванні доз 10, 15 та 20 мкг/кг. • Дозозалежність $AUC_{0-48год.}$, $AUC_{0-168год.}$, $AUC_{0-∞}$ та C_{max} для доз усього діапазону 0,625-20 мкг/кг не виявлена. Разом з тим, у пошуковому аналізі була виявлена дозозалежність для цих кінцевих точок при застосуванні доз 10, 15 та 20 мкг/кг. • Рівень глюкози у плазмі крові натщесерце суттєво знижувався через один день після застосування дози – на 0,40 ммоль/л (95% ДІ: від -0,71 до -0,08) та на 0,33 ммоль/л (95% ДІ: від -0,65 до -0,01) для доз 5 та 15 мкг/кг відповідно у порівнянні з показниками, отриманими при застосуванні плацебо. Через 7 днів після застосування терапії жодного ефекту впливу не спостерігалось. • Рівень інсуліну в плазмі крові натщесерце суттєво зростав через один день після застосування дози – на 7,32 ммоль/л (95% ДІ: від 1,86 до 12,77) та 19,43 ммоль/л (95% ДІ: від 14,00 до 24,85) для доз 10 та 15 мкг/кг відповідно у порівнянні з показниками при застосуванні плацебо. Через 7 днів після застосування терапії жодного ефекту впливу не спостерігалось. • У порівнянні з показниками при застосуванні плацебо не спостерігалось чіткої дозозалежності рівня глюкозону в плазмі крові натщесерце ані через 1 день, ані через 7 днів після терапії. • Величина $AUC_{0-14год.}$ глюкози у плазмі крові суттєво знижувалася при застосуванні доз 10, 15 та 20 мкг/кг – на 7% (10 мкг/кг; 95% ДІ: 0,88-0,97), 14% (15 мкг/кг; 95% ДІ: 0,82-0,91) та 10% (20 мкг/кг; 95% ДІ: 0,86-0,95) відповідно у порівнянні з показниками при застосуванні плацебо. • Величина $AUC_{0-14год.}$ рівня інсуліну в плазмі крові суттєво знижувалася при застосуванні доз 10, 15 та 20 мкг/кг – на 40% (10 мкг/кг; 95% ДІ: 0,44-0,83), 59% (15 мкг/кг; 95% ДІ: 0,30-
------------------------------------	--

	<p>0,56) та 38% (20 мкг/кг; 95% ДІ: 0,45-0,85) відповідно у порівнянні з показниками при застосуванні плацебо.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Чіткої дозозалежності величини $AUC_{0-14\text{год}}$ рівня глюкозону в плазмі крові не спостерігалось. • Середні показники оцінки за ВАШ (візуальна аналогова шкала) за параметром голоду та очікуваного споживання їжі демонстрували тенденцію до зниження при застосуванні доз 10, 15 та 20 мкг/кг під час тестування при прийомі їжі через 1 день після застосування препарату, у порівнянні з показниками при застосуванні плацебо. Середні показники оцінки відчуття повноти у шлунку і ситості у групах застосування таких доз, зазвичай, були вищими, ніж у групі плацебо, показники загального самопочуття – меншими, а показники відчуття нудоти – підвищеними. Вплив на показники оцінки за ВАШ через 7 днів після застосування препарату не спостерігався. • Середнє зменшення споживання калорій у День 2 у порівнянні з початковим показником у групах прийому доз 10, 15 та 20 мкг/кг становив відповідно 2034, 918 та 2136 кДж, що відповідає зменшенню на 24-35%. Середнє збільшення у групі застосування плацебо становило 209 кДж (4%) . • Середнє зменшення споживання калорій у День 8 у порівнянні з початковим показником у групах прийому доз 10, 15 та 20 мкг/кг становило відповідно 2543, 643 та 2878 кДж, що відповідає зменшенню на 17-48%. Середнє зменшення у групі застосування плацебо становило 545 кДж (11%). • Показники середнього зменшення маси тіла, що були зареєстровані під час завершального обстеження у порівнянні з початковим показником становили від 0 (1,25 мкг/кг) до 2,8 кг (10 мкг/кг); середнє зменшення у пацієнтів, які приймали плацебо, становило 0,9 кг.
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Максимальна переносима доза препарату NNC 0113-0217 становила 15 мкг/кг маси тіла. • СНЯ зареєстровані не були, як і не було пацієнтів, які б припинили брати участь у випробуванні через те, що у них виникли НЯ. • Разом було зареєстровано 57 НЯ, що виникли внаслідок застосування лікарського засобу (НЯВЛ), у 27 з 56 (48%) пацієнтів, причому всі НЯ були від легкого до помірного ступеня тяжкості.

	<ul style="list-style-type: none"> • Найчастішими НЯВЛ були нудота, диспепсія та блювання (29 можливо пов'язаних з лікуванням явищ у 17 пацієнтів), що були зареєстровані у групах прийому доз 10, 15 та 20 мкг/кг; вплив дози на головний біль (10 випадків – 8 можливо пов'язаних з лікуванням – у 9 пацієнтів) не був очевидним; а випадки зниження апетиту (6 випадків у 6 пацієнтів), що були зареєстровані лише у групах прийому доз 15 та 20 мкг/кг, здебільшого (у п'яти з шести випадків) були можливо пов'язані із застосуванням досліджуваного лікарського засобу. • Приблизно 75% усіх НЯВЛ (43 випадки у 21 пацієнта) були визнані як можливо пов'язані із застосуванням досліджуваного лікарського засобу; жодний з них – як вірогідно пов'язаний з таким застосуванням. • Дозозалежне підвищення рівнів кальцитоніну протягом випробування не спостерігалось. • Епізоди гіпоглікемії протягом випробування не спостерігалися. • Дозозалежне збільшення діурезу за 24 години протягом випробування не спостерігалось. • Клінічно значимий вплив застосування лікарського засобу на результати лабораторного аналізу не спостерігався. • Не було виявлено очевидного впливу застосування лікарського засобу на показники життєво важливих функцій, результати фізичного обстеження, ЕКГ-обстеження і рівні глюкози у крові не натщесерце. • У цілому, у цьому випробуванні не було виявлено пов'язаних з безпекою важливих проблем.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • В ході цього випробування не було виявлено жодних клінічно важливих сигналів з безпеки, а переносимість препарату NNC 0113 0217 була прийнятною при застосуванні доз, дуже близьких до максимальної переносимої дози 15 мкг/кг маси тіла. Повідомлень про серйозні небажані явища не було. • Зареєстровано 57 НЯВЛ, що виникли приблизно у половини всіх пацієнтів, причому найчастішими з них були нудота, диспепсія і блювання, головний біль і знижений апетит.

- Засвідчені ФК характеристики узгоджувалися зі схемою застосування препарату NNC 0113-0217 один раз на тиждень. У здорових пацієнтів середнє гармонійне періоду напіввиведення препарату NNC 0113-0217 становило приблизно 5 днів при застосуванні дози 5 мкг/кг та від 6½ до 7 днів – при застосуванні доз 10, 15 та 20 мкг/кг.
- Хоча дозозалежність показників $AUC_{0-48\text{год}}$, $AUC_{0-168\text{год}}$, $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} вздовж усього інтервалу доз 0,625-20 мкг/кг виявлена не була, в ході пошукового попереднього аналізу даних по цих кінцевих точках дозозалежність була продемонстрована при застосуванні доз 10, 15 та 20 мкг/кг.
- Вплив на рівень глюкози та інсуліну в плазмі крові натщесерце спостерігався через один день після застосування препарату.
- У порівнянні з показниками перед початком дослідження середнє споживання калорій на вечерю як у перший, так і у сьомий день після застосування препарату суттєво зменшувалося у групах прийому доз 10, 15 та 20 мкг/кг; схоже на те, що на показник споживання калорій у перший день після застосування препарату впливало виникнення нудоти.
- У порівнянні з прийомом плацебо у групі прийому доз 10, 15 та 20 мкг/кг голод та очікуване споживання їжі були, у цілому, меншими через один день після застосування препарату, а повнота у шлунку та ситість – у цілому, посилювалися. Очевидний вплив лікарського засобу на ці показники оцінки апетиту через 7 днів його застосування не виявлений.
- Дозозалежне збільшення діурезу протягом випробування не спостерігалося.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор


(підпис)
Мороз Владислав Валдимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпик/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордиск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордиск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження безпеки та ефективності п'яти доз семаглутиду (NNC 0113-0217) у порівнянні з плацебо та відкритим ліраглутидом, як доповнення до терапії, у пацієнтів із діагнозом цукрового діабету 2 типу, які в даний час лікуються метформіном або контролюються за допомогою дієти та фізичних вправ. 12-тижневе багатоцентрове, багатонаціональне, подвійне сліпе плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження підбору дози з дев'ятьма паралельними групами.
6. Фаза клінічного випробування	2

7. Період проведення клінічного випробування	з 3 червня 2008 року по 5 лютого 2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Загалом планували взяти участь 80 центрів у 14 країнах: Австрія (8), Болгарія (6), Фінляндія (6), Франція (5), Німеччина (7), Угорщина (5), Індія (4), Італія (6), CS (3), ПАР (3), Іспанія (6), Швейцарія (4), Туреччина (5) та Великобританія (12). З 80 центрів 74 були затверджені незалежним комітетом з етики, 67 суб'єктів дослідження, які активно перевірялись, та 63 зареєстрованих суб'єкти дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Всього було заплановано 517 учасників для проходження скринінгу, щоб мати можливість рандомізувати 362 суб'єкти дослідження та досягти запланованих 290 учасників у дослідженні. Очікувались показник непроходження скринінгу 30% та рівень відсіву 20%. Фактичний показник непроходження скринінгу становив 42% (296/711), а відсів – 22,7%. Всього було рандомізовано 415 суб'єктів. Четверо випробуваних були рандомізовані, але не проходили лікування. Ці суб'єкти дослідження не були включені в жодну популяцію для аналізу. Двох пацієнтів рандомізували на застосування семаглутиду 0,8 мг, але помилково титрували, тому фактичним лікуванням було семаглутид 0,8 мг Т. Двох пацієнтів рандомізували на застосування семаглутиду 0,8 мг Т, але помилково титрували до 1,6 мг Т (фактичне лікування).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити та порівняти дозозалежний ефект п'яти доз (6 груп лікування) семаглутиду порівняно з плацебо на глікемічний контроль при лікуванні діабету 2 типу, як оцінювали за зміною від вихідного рівня до кінця лікування HbA_{1c} <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити та порівняти ефект на зміну від вихідного рівня до кінця лікування HbA_{1c} п'яти рівнів дози (6 груп лікування) семаглутиду проти 2 доз відкритого ліраглутиду • Оцінити та порівняти ефект на додаткові параметри глікемічного контролю (модель оцінки гомеостазу (НОМА), рівень глюкози в плазмі натще (РГПН), інсулін, С-пептид, співвідношення інсулін/проінсулін та глюкагон) • Оцінити та порівняти ефект на зміну маси тіла від вихідного рівня до кінця лікування • Оцінити та порівняти ефект на зміну обхвату талії та обхвату стегон від вихідного рівня до кінця лікування • Оцінити та порівняти ліпідні профілі (загальний холестерин [ЗХ], холестерин ліпопротеїдів низької щільності [Х-ЛПНЩ], холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності [Х-ЛПДНЩ], холестерин ліпопротеїдів високої щільності [Х-ЛВЩ] і тригліцерид (ТГ)) • Оцінити та порівняти суб'єктивні відчуття апетиту після стандартного прийому їжі • Оцінити та порівняти постпрандіальні рівні глюкози, інсуліну та С-пептиду у плазмі крові • Оцінити та порівняти показники спорожнення шлунку, оцінені за кінетикою парацетамолу

	<p>Цілі безпеки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість багаторазових доз семаглутиду у хворих на цукровий діабет 2 типу • Оцінити переносимість вищих доз (0,8 та 1,6 мг) за допомогою титрування дози щотижня для пом'якшення нудоти та печії. • Оцінити ефект титрування порівняно з відсутністю титрування для груп лікування 0,8 мг семаглутиду • Оцінити утворення антитіл до семаглутиду • Оцінити та порівняти частоту епізодів гіпоглікемії
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було 12-тижневе багатоцентрове, багатонаціональне, подвійне сліпе (семаглутид), плацебо-контрольоване, відкрите (ліраглутид) рандомізоване, стратифіковане, дослідження з паралельними групами, з дозозалежним ефектом.</p> <p>Суб'єкти дослідження із діабетом 2 типу були рандомізовані в 1:1:1:1:1:1:1 в одну з наступних груп лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • семаглутид 0,1 мг (сема 0,1 мг) один раз на тиждень • семаглутид 0,2 мг (сема 0,2 мг) один раз на тиждень • семаглутид 0,4 мг (сема 0,4 мг) один раз на тиждень • семаглутид 0,8 мг (сема 0,8 мг) один раз на тиждень • семаглутид 0,8 мг із титруванням (сема 0,8 мг Т) один раз на тиждень • семаглутид та 1,6 мг із титруванням (сема 1,6 мг Т) один раз на тиждень • семаглутид плацебо (плацебо) раз на тиждень • відкритий ліраглутид 1,2 мг (ліра 1,2 мг) один раз на день • відкритий ліраглутид 1,8 мг (ліра 1,8 мг) один раз на день <p>Для всіх груп лікування досліджуваний препарат отримували як доповнення до попередньої терапії метформіном у стабільній дозі (мінімум 1,5 г на добу) або як монотерапію, якщо діабет контролювався лише дієтою та фізичними вправами. Зменшення або збільшення дози метформіну не дозволялося. Якщо суб'єкти дослідження не могли переносити призначений семаглутид, їх виключали з дослідження.</p> <p>Суб'єкт дослідження, рандомізований до 0,1 мг, 0,2 мг, 0,4 мг або 0,8 мг семаглутиду/ плацебо, застосовував досліджуваний препарат один раз на тиждень протягом 12-тижневого періоду лікування. Суб'єкти дослідження, рандомізовані застосовувати 0,8 мг семаглутиду з титруванням, отримували 0,4 мг семаглутиду перший тиждень (одна доза), а потім 11 тижнів лікування 0,8 мг семаглутиду, що застосовувався один раз на тиждень. Подібним чином суб'єкти дослідження, рандомізовані застосовувати 1,6 мг семаглутиду з титруванням, отримували тиждень лікування 0,4 мг семаглутиду (одна доза), потім тиждень лікування 0,8 мг семаглутиду (одна доза), після чого 10 тижнів лікування 1,6 мг семаглутиду один раз на тиждень. Суб'єктам дослідження, рандомізовані на відкритий ліраглутид, поступово титрували дозу до кінцевої дози (1,2 мг або 1,8 мг відповідно) з кроком 0,6 мг на тиждень (тобто 0,6, 1,2 та 1,8 мг). Після 12-тижневого періоду лікування слідували 5-тижневий період спостереження та наступний контрольний візит (візит 9). Таким чином, максимальна тривалість дослідження, включаючи візити, від скринінгу до спостереження становила 19 тижнів.</p>

	<p>Тестові прийоми їжі</p> <p>Тестовий прийом їжі проводили для того, щоб оцінити постпрандіальні глікемічні піки та секрецію інсуліну. Крім того, ефект семаглутиду та ліраглутиду на спорожнення шлунка оцінювали шляхом оцінки всмоктування парацетамолу та відчуттів апетиту, нудоти, спраги та стану здоров'я за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ). Тестові прийоми їжі (стандартизовані страви на сніданок) відбувались під час візитів 2 та 8.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Чоловіки та жінки, які не мали репродуктивного потенціалу (тобто з незворотною стерильністю або після менопаузи), яким діагностували цукровий діабет 2 типу протягом принаймні трьох місяців і які лікувались або дієтою, або лише фізичними вправами, або перебували на стабільних дозах метформіну (щонайменше 1,5 г) протягом принаймні трьох місяців до випробування, віком ≥ 18 років, HbA_{1c} 7,0-10,0% (обидва включно), 60,0 кг < маса тіла < 110,0 кг.</p> <p>Основні критерії виключення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікування інсуліном, агоністами рецепторів GLP-1 (включаючи ліраглутид), інгібіторами дипептидилпептидази-4, сульфонілсечовиною, тіазолідиндіонами або альфа-ГІ протягом останніх трьох місяців до клінічного випробування • Порушення функції печінки (АЛТ $\geq 2,5$ рази верхньої межі норми) або функції нирок (сироватка-креатинін ≥ 135 мкмоль/л [$\geq 1,53$ мг/дл] для чоловіків та ≥ 120 мкмоль/л [$\geq 1,23$ мг/дл] для жінок) • Проліферативна ретинопатія або макулопатія, що вимагає гострого лікування • Клінічно значущі активні серцево-судинні захворювання (інфаркт міокарда протягом останніх 6 місяців до випробування, NYHA III-IV) та неконтрольована лікована/нелікована гіпертензія (систоличний артеріальний тиск [САТ] ≥ 160 мм рт.ст.)
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Вся досліджувана продукція постачалась компанією Ново Нордіск А/С, Данія:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Семаглутид 1,0 мг/мл та 10 мг/мл розчини у картриджах Пенфілл® ємністю 1,5 мл (номери партій VLDP002 та VLDP003) для підшкірних ін'єкцій у плече, черевну порожнину або стегно один раз на тиждень за допомогою шприц-ручки НордіПен® (номер партії TSCY406). Дози один раз на тиждень становили 0,1 мг, 0,2 мг, 0,4 мг (використовували розчин семаглутиду 1,0 мг/мл), 0,8 мг або 1,6 мг семаглутиду (використовували розчин семаглутиду 10 мг/мл) • Розчин плацебо Семаглутид у картриджах Пенфілл® ємністю 1,5 мл (номер партії VLDP001) для підшкірних ін'єкцій у плече, черевну порожнину або стегно один раз на тиждень за допомогою шприц-ручки НордіПен® (номер партії TSCY406). Дози один раз на тиждень становили 0,1 мг, 0,2 мг, 0,4 мг, 0,8 мг або 1,6 мг.
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ліраглутид (6,0 мг/мл, рН 8,15) у шприц-ручках Флекспен® ємністю 3 мл (номер партії TP51313) для введення один раз на день у плече, черевну порожнину або стегно. Добові дози становили 1,2 мг або 1,8 мг.

застосування, сила дії	
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} • РГПН • додаткові параметри глікемічного контролю натще: <ul style="list-style-type: none"> - інсулін, С-пептид, глюкагон, НОМА-В, НОМА-IR та співвідношення проінсуліну та інсуліну - функція бета-клітин після їжі: глюкоза в плазмі, інсулін та С-пептид після стандартного сніданку, включаючи C_{max}, t_{max}, площа під кривою [AUC_{0-24} хв] та приріст AUC глюкози [$iAUC_{0-240}$ хв, глюкоза] • вага тіла • обхват талії та стегон • ліпідний профіль натще (ЗХ, Х-ЛПНЩ, Х-ЛПДНЩ, Х-ЛВЩ та ТГ) • відчуття апетиту (голод, повнота, ситість, потенційне споживання їжі), спрага, самопочуття та нудота, оцінені за візуальними аналоговими шкалами (ВАШ) після стандартизованого сніданку • спорожнення шлунка, виміряне концентраціями парацетамолу (AUC_{0-60} хв, AUC_{0-240} хв, C_{max} та t_{max}) після стандартизованого сніданку
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • небажані явища (НЯ) • медичний огляд • основні показники стану організму: САТ, ДАТ і пульс • електрокардіограма (ЕКГ) • офтальмоскопія • шлунково-кишкові небажані явища (ШКНЯ) у період від початку лікування до двох тижнів пізніше • епізоди гіпоглікемії • лабораторні показники безпеки: гематологія, біохімія, кальцитонін, аналіз сечі та антитіла до семаглутиду
18. Статистичні методи	<p>Популяція повного аналізу (ППА) використовувалась для аналізу всіх кінцевих точок ефективності та включала усіх рандомізованих суб'єктів, які зазнали дії принаймні однієї дози досліджуваних препаратів. Рандомізоване лікування застосовували незалежно від фактично отриманого лікування. Вибірка пацієнтів, які пройшли лікування за протоколом (РР) використовувалась для аналізу первинної кінцевої точки та включала усіх рандомізованих суб'єктів дослідження та пацієнтів, які отримали лікування, які підписали інформовану згоду до початку будь-якої діяльності, пов'язаної з випробуванням, не мали відхилень від протоколу з потенційним впливом на первинну оцінку ефективності, не відповідали жодним критеріям виключення та мали оцінюване спостереження HbA_{1c} під час візиту 8 (кінець рандомізованого 12-тижневого періоду лікування). Вибірка пацієнтів, які пройшли лікування за протоколом використовували тестовий прийом їжі для аналізу кінцевих точок спорожнення шлунка і включали всіх рандомізованих суб'єктів дослідження та пацієнтів, які отримали лікування, які підписали інформовану згоду до будь-яких заходів, пов'язаних з випробуванням, не відповідали жодним критеріям виключення, з'їли принаймні половину їжі під час обох візитів 2 та 8, виконали тестовий прийом їжі під час візиту 8 не пізніше 14 днів після</p>

дати останньої дози препарату для пацієнтів, які отримували семаглутид/плацебо, та виконали тестовий прийом їжі під час візиту 8 не пізніше 1 дня після дати останньої дози препарату для пацієнтів, які отримували ліраглутид (перевірені після випуску бази даних (ВБД) і задокументовані в хвиликах після ВБД) і приймали заплановану дозу парацетамолу. Вибірка пацієнтів для аналізу безпеки включала усіх рандомізованих суб'єктів, які застосовували щонайменше одну дозу випробуваного препарату. Фактичне лікування застосовувалось незалежно від того, до якого виду лікування був рандомізований пацієнт. Для первинної кінцевої точки ППА аналіз був первинним аналізом, а РР-аналіз – допоміжним, тоді як для тестів на еквівалентність та неінферентність для кінцевих точок спорожнення шлунка ППА аналіз та РР-аналіз тестового прийому їжі мали рівне значення.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Плацебо	Семаглутид						Ліраглутид		Всі
		0,1 мг	0,2 мг	0,4 мг	0,8 мг	0,8 мг Т	1,6 мг Т	1,2 мг	1,8 мг	
Пацієнти, які отримували лікування, N (Вибірка для аналізу безпеки)	46	47	43	48	44	43	45	45	50	411
Дієта та вправи: Метформін	22:78	23:76	14:86	23:77	19:81	16:84	19:81	18:82	24:76	20:80
Жінки: чоловіки, %	39:61	34:66	30:70	23:77	48:52	37:63	45:55	31:69	30:70	35:65
Етнічність %										
• Іспанськo/латино-американського походження	13,0	4,3	9,3	12,5	9,5	7	4,3	8,9	2	7,8
• Не зазначено	6,5	6,4	14,0	6,3	2,4	7	8,5	11,1	8	7,8
• Не іспанськo/латино-американського походження	78,3	83,0	74,4	75,0	81,0	81,4	72,3	75,6	84	78,3
• Невідомо (*)	2,2	6,4	2,3	6,3	7,1	4,7	14,9	4,4	6	6,1
Раса										
• Монголоїдна (індіанці)	13,0	12,8	16,3	22,9	14,3	14	17	13,3	22	16,3
• Представники негроїдної раси /афро-американці	0	2,1	4,7	2,1	0	0	2,1	4,4	2	1,9
• Представники білої раси	84,8	78,7	76,7	58,8	78,6	81,4	66	77,8	70	75,7
• Невідомо (*)										
Тривалість діабету (роки)	2,4 (3,3)	3,6 (5,0)	2,3 (2,7)	2,0 (2,3)	3,0 (3,0)	2,6 (2,1)	1,8 (2,0)	3,3 (3,4)	2,5 (2,6)	2,6 (3,1)
Вік (роки)	55,3 (10,6)	55,2 (10,1)	54,7 (10,0)	53,8 (10,2)	55,0 (9,7)	55,9 (7,9)	56,4 (10,5)	54,8 (9,2)	54,3 (10,1)	55,0 (9,8)
HbA _{1c} (%)	8,1 (0,8)	8,2 (0,9)	8,2 (0,9)	8,1 (0,9)	8,2 (0,9)	8,0 (0,8)	8,0 (0,7)	8,0 (0,8)	8,1 (0,7)	8,1 (0,8)
РСТП (ммоль/л)	8,9 (1,5)	9,8 (2,7)	9,4 (2,5)	9,3 (2,1)	9,5 (2,4)	9,6 (2,1)	9,1 (1,9)	9,0 (2,3)	9,4 (2,0)	9,3 (2,2)
Маса (кг)	90,5 (13,0)	89,5 (14,2)	86,3 (15,1)	87,0 (14,0)	85,9 (15,1)	85,7 (12,6)	84,5 (14,0)	90,5 (13,5)	87,2 (13,1)	87,5 (13,8)
ІМТ (кг/м ²)	31,7 (3,8)	31,5 (4,6)	30,4 (3,9)	29,7 (4,5)	30,7 (4,5)	31,2 (4,2)	30,9 (4,7)	31,0 (4,6)	30,9 (4,6)	30,9 (4,4)

Середнє (СВ). *: Раса та етнічна приналежність не відомі для французьких суб'єктів дослідження

20. Результати ефективності	Первинна кінцева точка HbA _{1c} HbA _{1c} - семаглутид проти плацебо																				
	<ul style="list-style-type: none"> • Дозозалежне зниження передбачуваної середньої зміни рівня HbA_{1c} від вихідного рівня (ППА, LOCF) спостерігалось у всіх п'яти рівнів дози семаглутиду (шість груп лікування): 																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Розрахункові скориговані середні величини (%) N</th> <th>Розрахункові дані</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Сема 1,6 мг Т</td> <td>41 -1,69</td> </tr> <tr> <td>Сема 0,8 мг Т</td> <td>42 -1,44</td> </tr> <tr> <td>Сема 0,8 мг</td> <td>40 -1,46</td> </tr> <tr> <td>Сема 0,4 мг</td> <td>45 -1,10</td> </tr> <tr> <td>Сема 0,2 мг</td> <td>40 -0,90</td> </tr> <tr> <td>Сема 0,1 мг</td> <td>47 -0,58</td> </tr> <tr> <td>Плацебо</td> <td>46 -0,50</td> </tr> <tr> <td>Ліра 1,8 мг</td> <td>47 -1,34</td> </tr> <tr> <td>Ліра 1,2 мг</td> <td>44 -1,18</td> </tr> </tbody> </table>	Розрахункові скориговані середні величини (%) N	Розрахункові дані	Сема 1,6 мг Т	41 -1,69	Сема 0,8 мг Т	42 -1,44	Сема 0,8 мг	40 -1,46	Сема 0,4 мг	45 -1,10	Сема 0,2 мг	40 -0,90	Сема 0,1 мг	47 -0,58	Плацебо	46 -0,50	Ліра 1,8 мг	47 -1,34	Ліра 1,2 мг	44 -1,18
Розрахункові скориговані середні величини (%) N	Розрахункові дані																				
Сема 1,6 мг Т	41 -1,69																				
Сема 0,8 мг Т	42 -1,44																				
Сема 0,8 мг	40 -1,46																				
Сема 0,4 мг	45 -1,10																				
Сема 0,2 мг	40 -0,90																				
Сема 0,1 мг	47 -0,58																				
Плацебо	46 -0,50																				
Ліра 1,8 мг	47 -1,34																				
Ліра 1,2 мг	44 -1,18																				
	<ul style="list-style-type: none"> • Зниження рівня HbA_{1c} в кінці лікування (12 тижнів, ППА, LOCF) було статистично достовірно вищим для всіх, крім найнижчого рівня дози семаглутиду (семаглутид 0,1 мг), порівняно з плацебо: 																				

Розрахункові показники різниці в методах лікування (%)	Розрахункові дані	95% ДІ	P-значення	Перевага
Сема 1,6 мг Т - Плацебо	-1,19	-1,58 ; -0,80	< ,0001	Так
Сема 0,8 мг Т - Плацебо	-0,95	-1,33 ; -0,57	< ,0001	Так
Сема 0,8 мг - Плацебо	-0,97	-1,35 ; -0,59	< ,0001	Так
Сема 0,4 мг - Плацебо	-0,61	-0,98 ; -0,23	0,0002	Так
Сема 0,2 мг - Плацебо	-0,41	-0,79 ; -0,02	0,0324	Так
Сема 0,1 мг - Плацебо	-0,09	-0,46 ; 0,28	0,9772	Ні

HbA_{1c} - семаглутид проти ліраглутиду

• Лікування семаглутидом у дозі 1,6 мг Т перевершувало лікування ліраглутидом у дозах 1,2 мг та 1,8 мг (розрахункові дані та ДІ не були скориговані для багаторазового тестування: -0,51 [-0,80; -0,22] та -0,35 [-0,64; -0,06], ППА) відповідно:

Розрахункові показники різниці в методах лікування (%)	Розрахункові дані	95% ДІ
Сема 1,6 мг Т - Ліра 1,8 мг	-0,35	[-0,64 ; -0,06]
Сема 0,8 мг Т - Ліра 1,8 мг	-0,11	[-0,39 ; 0,18]
Сема 0,8 мг - Ліра 1,8 мг	-0,13	[-0,42 ; 0,16]
Сема 0,4 мг - Ліра 1,8 мг	0,24	[-0,05 ; 0,52]
Сема 0,2 мг - Ліра 1,8 мг	0,44	[0,15 ; 0,73]
Сема 0,1 мг - Ліра 1,8 мг	0,75	[0,48 ; 1,03]
Ліра 1,8 мг - Плацебо	-0,84	[-1,12 ; -0,56]
Сема 1,6 мг Т - Ліра 1,2 мг	-0,51	[-0,80 ; -0,22]
Сема 0,8 мг Т - Ліра 1,2 мг	-0,27	[-0,56 ; 0,02]
Сема 0,8 мг - Ліра 1,2 мг	-0,29	[-0,58 ; 0,01]
Сема 0,4 мг - Ліра 1,2 мг	0,08	[-0,22 ; 0,37]
Сема 0,2 мг - Ліра 1,2 мг	0,28	[-0,02 ; 0,57]
Сема 0,1 мг - Ліра 1,2 мг	0,59	[0,31 ; 0,88]
Ліра 1,2 мг - Плацебо	-0,68	[-0,97 ; -0,40]

Ймовірність досягнення цілей HbA_{1c}

• Частка пацієнтів, які досягли цільових показників ADA (<7%) та AACE (≤ 6,5%), зростала із збільшенням дози семаглутиду (12 тиждень, ППА, LOCF):

	Плацебо	Семаглутид						Ліраглутид	
		0,1 мг	0,2 мг	0,4 мг	0,8 мг	0,8 мг Т	1,6 мг Т	1,2 мг	1,8 мг
Середній вихідний рівень HbA _{1c} (%)	8,1	8,2	8,2	8,1	8,2	8,1	8,0	8,0	8,1
HbA _{1c} < 7% LOCF	7 (15,2)	13 (27,7)	18 (45,0)	25 (55,6)	29 (72,5)	29 (69,0)	33 (80,5)	26 (59,1)	27 (57,4)
HbA _{1c} ≤ 6,5% LOCF	2 (4,3)	6 (12,8)	11 (27,5)	9 (20,0)	20 (50,0)	19 (45,2)	26 (63,4)	15 (34,1)	17 (36,2)

N (%)

• Співвідношення шансів для суб'єкта дослідження досягти цілі ADA HbA_{1c} <7% (ППА, LOCF) було статистично достовірно вищим для груп лікування семаглутидом 0,2-1,6 мг Т порівняно з плацебо (співвідношення шансів, діапазон: 6,21-43,02), але не семаглутидом 0,1 мг порівняно з плацебо (співвідношення шансів: 2,4).

• Співвідношення шансів для суб'єкта дослідження досягти цілі AACE ≤6,5% (ППА, LOCF) було статистично достовірно вищим для груп лікування семаглутидом 0,8, 0,8 Т та 1,6 Т порівняно з плацебо (співвідношення шансів: 35,62, 25,86 та 73,26 відповідно), але не семаглутидом 0,1, 0,2 та 0,4 мг проти плацебо (співвідношення шансів: 3,34, 10,44 та 6,11).

Модель залежності доза-ефект

• Ефект зниження глюкози семаглутиду (як оцінювали за зменшенням HbA_{1c} від вихідного рівня. ППА, LOCF) посилювався із збільшенням дози; максимальний ефект (E_{max}) оцінювався до 1,25% від вихідного рівня (дози семаглутиду 0,8-1,6 мг), тоді як доза семаглутиду, що привела до половини максимального ефекту (ED₅₀), становила 0,41 мг.

Вторинна кінцева точка - додаткові параметри контролю глікемії

Рівень глюкози в плазмі натще

• Дозозалежне зниження середнього РГПН (скориговане) через 12 тижнів (ППА, LOCF) спостерігалось у всіх п'яти рівнях дози семаглутиду (6 груп лікування):

Розрахункові значення середні (ммоль/л)	N	Розрахункові дані
Сема 1,6 мг Т	43	-2,56
Сема 0,8 мг Т	42	-2,43
Сема 0,8 мг	38	-2,40
Сема 0,4 мг	48	-1,63
Сема 0,2 мг	42	-1,08
Сема 0,1 мг	47	-0,51
Плацебо	46	-0,44
Ліра 1,8 мг	49	-2,23
Ліра 1,2 мг	45	-1,65

• Показано, що зміна РГПН в кінці лікування (12 тижнів, ППА, LOCF) була статистично достовірно нижчою для рівнів дози семаглутиду від 0,4 мг до 1,6 мг (4 групи лікування) порівняно з плацебо:

Розрахункові показники різниці в методах лікування (ммоль/л)	Розрахункові дані	95% ДІ	P-значення	Перевага
Сема 1,6 мг Т - плацебо	-2,12	[-3,03 ; -1,21]	<,0001	Так
Сема 0,8 мг Т - Плацебо	-1,99	[-2,89 ; -1,09]	<,0001	Так
Сема 0,8 мг - Плацебо	-1,96	[-2,88 ; -1,04]	<,0001	Так
Сема 0,4 мг - Плацебо	-1,18	[-2,05 ; -0,31]	0,0025	Так
Сема 0,2 мг - Плацебо	-0,64	[-1,53 ; 0,26]	0,2639	НІ
Сема 0,1 мг - Плацебо	-0,07	[-0,95 ; 0,81]	0,9998	НІ

• Частка суб'єктів дослідження, які досягли цілі РГПН ADA (5,0-7,2 ммоль/л), зростала із збільшенням дози семаглутиду (12 тижень, ППА, LOCF):

	Плацебо	Семаглутид					Ліраглутид		
		0,1 мг	0,2 мг	0,4 мг	0,8 мг	0,8 мг Т	1,6 мг Т	1,2 мг	1,8 мг
Вихідний рівень РГПН: N (%)	6 (13,0)	9 (19,1)	8 (18,6)	7 (14,6)	4 (9,1)	4 (9,3)	5 (11,4)	7 (15,6)	7 (14,3)
Після 12 тижнів РГПН: N (%) LOCF	8 (17,4)	12 (25,5)	11 (26,2)	21 (43,8)	25 (65,8)	30 (71,4)	32 (72,7)	26 (57,8)	27 (54,0)

Рівень інсуліну натще

• Рівень інсуліну натще на 12 тижні (LOCF) був статистично достовірно вищим для груп лікування семаглутидом у дозах 0,2 мг, 0,4 мг, 0,8 мг Т та 1,6 мг Т порівняно з плацебо:

Розрахункові показники різниці в методах лікування (пмоль/л)	Розрахункові дані	95% ДІ	P-значення	Перевага
Сема 1,6 мг Т - плацебо	32,68	[4,78 ; 60,58]	0,0154	Так
Сема 0,8 мг Т - Плацебо	33,10	[5,79 ; 60,40]	0,0110	Так
Сема 0,8 мг - Плацебо	10,46	[-16,54 ; 37,46]	0,8260	НІ
Сема 0,4 мг - Плацебо	31,76	[5,88 ; 57,65]	0,0090	Так
Сема 0,2 мг - Плацебо	32,36	[5,73 ; 58,98]	0,0108	Так
Сема 0,1 мг - Плацебо	19,31	[-6,46 ; 45,07]	0,2232	НІ

C-пептид натще

• Рівень C-пептиду натще на 12 тижні (LOCF) був статистично достовірно вищим для групи лікування 0,8 мг Т семаглутидом порівняно з плацебо:

Розрахункові показники різниці в методах лікування (ммоль/л)	Розрахункові дані	95% ДІ	P-значення	Перевага
Сема 1,6 мг Т - Плацебо	0,10	[-0,10 ; 0,30]	0,6462	НІ
Сема 0,8 мг Т - Плацебо	0,23	[0,03 ; 0,42]	0,0152	Так
Сема 0,8 мг - Плацебо	0,07	[-0,12 ; 0,26]	0,8588	НІ
Сема 0,4 мг - Плацебо	0,14	[-0,05 ; 0,33]	0,2269	НІ
Сема 0,2 мг - Плацебо	0,14	[-0,05 ; 0,33]	0,2182	НІ
Сема 0,1 мг - Плацебо	0,01	[-0,18 ; 0,19]	1,0000	НІ

Глюкагон натще

• Глюкагон натще на 12 тижні (ППА, LOCF) був статистично достовірно нижчим для групи лікування семаглутидом 1,6 мг Т порівняно з плацебо:

Розрахункові показники різниці в методах лікування (нг/л)	Розрахункові дані	95% ДІ	P-значення	Перевага
Сема 1,6 мг Т - Плацебо	-16,39	[-32,73 ; -0,05]	0,0488	Так
Сема 0,8 мг Т - Плацебо	-14,14	[-30,12 ; 1,84]	0,1023	НІ
Сема 0,8 мг - Плацебо	-13,41	[-29,63 ; 2,81]	0,1441	НІ
Сема 0,4 мг - Плацебо	-8,01	[-23,85 ; 7,83]	0,6153	НІ
Сема 0,2 мг - Плацебо	-3,63	[-19,85 ; 12,60]	0,9856	НІ
Сема 0,1 мг - Плацебо	-3,28	[-18,80 ; 12,24]	0,9892	НІ

Оцінка моделі гомеостазу - НОМА-В та НОМА-IR

• Індекс НОМА функції бета-клітин на 12 тижні (LOCF) був статистично достовірно вищим для груп лікування семаглутидом в дозах від 0,4 мг до 1,6 мг Т порівняно з плацебо:

Розрахункові показники різниці в методах лікування(%)	Розрахункові дані	95% ДІ	P-значення	Перевага
Сема 1,6 мг Т - Плацебо	64,28	[28,47 ; 100,08]	<,0001	Так
Сема 0,8 мг Т - Плацебо	54,36	[18,07 ; 90,65]	0,0009	Так
Сема 0,8 мг - Плацебо	53,01	[18,85 ; 87,17]	0,0006	Так
Сема 0,4 мг - Плацебо	42,50	[9,38 ; 75,62]	0,0052	Так
Сема 0,2 мг - Плацебо	27,68	[-5,98 ; 61,34]	0,1497	НІ
Сема 0,1 мг - Плацебо	13,67	[-19,45 ; 46,79]	0,7888	НІ

• Індекс інсулінорезистентності НОМА на 12 тижні (LOCF) статистично достовірно не відрізнявся для жодної з груп лікування семаглутидом порівняно з плацебо:

Розрахункові показники різниці в методах лікування(%)	Розрахункові дані	95% ДІ	P-значення	Перевага
Сема 1,6 мг Т - Плацебо	0,02	[-1,61 ; 1,65]	1,0000	НІ
Сема 0,8 мг Т - Плацебо	0,52	[-1,14 ; 2,17]	0,9219	НІ
Сема 0,8 мг - Плацебо	-0,57	[-2,13 ; 0,99]	0,8557	НІ
Сема 0,4 мг - Плацебо	0,53	[-0,97 ; 2,04]	0,8705	НІ
Сема 0,2 мг - Плацебо	1,13	[-0,40 ; 2,67]	0,2309	НІ
Сема 0,1 мг - Плацебо	0,68	[-0,83 ; 2,20]	0,7111	НІ

Співвідношення інсулін/проінсулін

• Співвідношення інсуліну до проінсуліну натще на 12 тижні (ППА, LOCF) було статистично достовірно вищим для групи лікування семаглутидом 1,6 мг Т порівняно з плацебо:

Розрахункові показники різниці в методах лікування(%)	Розрахункові дані	95% ДІ	P-значення	Перевага
Сема 1,6 мг Т - Плацебо	8,50	[4,57 ; 12,43]	<,0001	Так
Сема 0,8 мг Т - Плацебо	3,77	[-0,11 ; 7,64]	0,0594	НІ
Сема 0,8 мг - Плацебо	2,74	[-0,92 ; 6,40]	0,2326	НІ
Сема 0,4 мг - Плацебо	2,03	[-1,47 ; 5,52]	0,4919	НІ
Сема 0,2 мг - Плацебо	1,96	[-1,61 ; 5,52]	0,5510	НІ
Сема 0,1 мг - Плацебо	2,09	[-1,50 ; 5,68]	0,4876	НІ

Вторинні кінцеві точки - вага тіла, обхват талії та стегон

• Дозозалежне зниження розрахункової середньої маси тіла від вихідного рівня до кінця лікування спостерігали у всіх п'яти рівнів доз семаглутиду (12 тижнів, ППА, LOCF):

Розрахункові зважені середні (кг)	N	Розрахункові дані
Сема 1,6 мг Т	45	-4,82
Сема 0,8 мг Т	43	-3,59
Сема 0,8 мг	41	-3,37
Сема 0,4 мг	48	-2,02
Сема 0,2 мг	43	-1,04
Сема 0,1 мг	47	-0,79
Плацебо	46	-1,18
Ліра 1,8 мг	50	-2,59
Ліра 1,2 мг	45	-1,85

• Розрахункове середнє зниження маси тіла в кінці лікування (12 тижнів, ППА, LOCF) було статистично значущим для рівнів дози 0,8 та 1,6 мг Т семаглутиду (3 групи лікування) порівняно з плацебо:

Розрахункові показники різниці в методах лікування(кг)	Розрахункові дані	95% ДІ	P-значення	Перевага
Сема 1,6 мг Т - Плацебо	-3,64	[-4,97 ; -2,31]	<,0001	Так
Сема 0,8 мг Т - Плацебо	-2,41	[-3,74 ; -1,08]	<,0001	Так
Сема 0,8 мг - Плацебо	-2,19	[-3,53 ; -0,85]	0,0002	Так
Сема 0,4 мг - Плацебо	-0,84	[-2,13 ; 0,45]	0,3443	НІ
Сема 0,2 мг - Плацебо	0,14	[-1,18 ; 1,46]	0,9998	НІ
Сема 0,1 мг - Плацебо	0,38	[-0,91 ; 1,68]	0,9380	НІ

• Обхват стегон, від початкового рівня до кінця лікування на 12-му тижні, був зменшений на 1-4 см у всіх 9 групах лікування.

- Обхват талії після 12 тижнів лікування зменшилась на 2, 2, 2, 3, 4 і 4 см відповідно від початкового рівня до кінця лікування у групах семаглутиду 0,1-1,6 мг Т. У групах ліраглутиду 1,2 та 1,8 мг спостерігалось зниження на 3 і 2 см, в той час як у групі плацебо спостерігалось зменшення на 1 см.

Вторинні кінцеві точки - ліпіди натще

- Середні базові рівні ліпідів натще були близькі до рекомендованих рівнів згідно з цілями ADA на 2009 рік: ЗХ (4,93-5,27 ммоль/л), Х-ЛПВЩ (1,03-1,23 ммоль/л), Х-ЛПНЩ (2,61-3,04 ммоль/л), ТГ (1,88-2,89 ммоль/л), Х-ЛПДНЩ (0,82-1,17 ммоль/л). Приблизно 30% усіх суб'єктів дослідження отримували ліпідознижуючі препарати на вихідному рівні.
- Дозозалежне зниження рівнів ЗХ і Х-ЛПНЩ від вихідного рівня до кінця лікування (12 тижнів) спостерігалось у групах лікування семаглутидом 0,2-1,6 мг Т (ЗХ: -0,17 ммоль/л до -0,60 ммоль/л і Х-ЛПНЩ: -0,18 до -0,49 ммоль/л, ППА, без імпутації).
- Жодних клінічно значущих змін (ППА, відсутність імпутації) ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ і ТГ від початкового рівня до кінця лікування не спостерігалось в жодній з 9 груп лікування.

Вторинні кінцеві точки – постпрандіальна глюкоза, інсулін, С-пептид, спорожнення шлунка та відчуття апетиту, спраги, самопочуття та нудоти

- Незважаючи на те, що однакові страви подавали на початковому етапі та в кінці лікування (приблизно 520 г, або 2000 КДж, з яких більшість складала вуглеводи), зменшилось споживання їжі в групах лікування семаглутидом та ліраглутидом в кінці випробування порівняно з вихідним рівнем (ППА: до 39,8 г менше, що відповідає 203,5 кДж). Це може заплутати інтерпретацію ефектів лікування на реакції після їжі (глюкоза, інсулін та С-пептид, відчуття спорожнення шлунка та апетит, спрага, самопочуття та нудота).

Постпрандіальна глюкоза

- Лікування семаглутидом (усі групи лікування, але найменша доза 0,1 мг) було пов'язане із статистично значущим та дозозалежним зниженням АUC_{0-240 хв} глюкози порівняно з плацебо (ППА):

Розрахункове співвідношення лікування	Розрахункові дані	95% ДІ	Р-значення	Перевага
Сема 1,6 мг Т - Плацебо	0,65	[0,56 ; 0,74]	<,0001	Так
Сема 0,8 мг Т - Плацебо	0,71	[0,63 ; 0,81]	<,0001	Так
Сема 0,4 мг - Плацебо	0,73	[0,65 ; 0,83]	<,0001	Так
Сема 0,2 мг - Плацебо	0,78	[0,69 ; 0,88]	<,0001	Так
Сема 0,1 мг - Плацебо	0,87	[0,77 ; 0,99]	0,0251	Так
Сема 0,1 мг - Плацебо	0,93	[0,83 ; 1,05]	0,4775	НІ

- Було виявлено статистично значуще зниження C_{max} для постпрандіальної глюкози для всіх, крім двох найнижчих доз семаглутиду, порівняно з плацебо (ППА):

Розрахункове співвідношення лікування	Розрахункові дані	95% ДІ	Р-значення	Перевага
Сема 1,6 мг Т - Плацебо	0,70	[0,62 ; 0,80]	<,0001	Так
Сема 0,8 мг Т - Плацебо	0,76	[0,67 ; 0,86]	<,0001	Так
Сема 0,4 мг - Плацебо	0,78	[0,69 ; 0,88]	<,0001	Так
Сема 0,2 мг - Плацебо	0,84	[0,75 ; 0,94]	0,0010	Так
Сема 0,1 мг - Плацебо	0,91	[0,80 ; 1,02]	0,1510	НІ
Сема 0,1 мг - Плацебо	0,96	[0,85 ; 1,07]	0,8167	НІ

- Було виявлено статистично значуще зниження iAUC_{0-240 хв} постпрандіальної глюкози для всіх, крім двох найнижчих доз семаглутиду порівняно з плацебо (ППА):

Розрахункові показники різниці в методах лікування (ммоль/л*год)	Розрахункові дані	95% ДІ	Р-значення	Перевага
Сема 1,6 мг Т - Плацебо	-8,38	[-11,98 ; -4,77]	<,0001	Так
Сема 0,8 мг Т - Плацебо	-5,92	[-9,27 ; -2,57]	<,0001	Так
Сема 0,4 мг - Плацебо	-5,55	[-8,84 ; -2,26]	0,0002	Так
Сема 0,2 мг - Плацебо	-4,66	[-7,86 ; 1,46]	0,0017	Так
Сема 0,1 мг - Плацебо	-3,10	[-6,39 ; 0,20]	0,0743	НІ
Сема 0,1 мг - Плацебо	-2,65	[-5,70 ; 0,40]	0,1179	НІ

	<p>Постпрандіальний інсулін</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загалом не спостерігалось статистично значущої різниці між $AUC_{0-240 \text{ хв}}$ та C_{max} інсуліну після прийому їжі між семаглутидом та плацебо. Було виявлено статистично значуще збільшення $AUC_{0-240 \text{ хв}}$ та C_{max} інсуліну після прийому їжі для семаглутиду 0,8 мг Т порівняно з плацебо. <p>Постпрандіальний С-пептид</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загалом не було виявлено статистично значущих відмінностей між $AUC_{0-240 \text{ хв}}$ С-пептиду після прийому їжі та C_{max} між дозами семаглутиду та плацебо. Було виявлено статистично значуще збільшення $AUC_{0-240 \text{ хв}}$ постпрандіального С-пептиду для 0,8 мг Т семаглутиду порівняно з плацебо, а статистично значуще збільшення постпрандіального С-пептиду C_{max} для 0,8 мг та 0,8 мг Т семаглутиду порівняно з плацебо. <p>Постпрандіальне спорожнення шлунка за оцінкою концентрацій парацетамолу після їжі</p> <ul style="list-style-type: none"> • Семаглутид (усі дози) затримував ранню (тобто протягом першої години) постпрандіальну швидкість спорожнення шлунка порівняно з плацебо ($AUC_{0-60 \text{ хв}}$, парацетамол, C_{max}, парацетамол), але загального ефекту (тобто протягом 4-годинної тривалості їжі) при спорожненні шлунка ($AUC_{0-240 \text{ хв}}$, парацетамол) не спостерігалось. • Порівняно з групами ліраглутиду ефект на загальне спорожнення шлунка не був більш вираженим при застосуванні семаглутиду ($AUC_{0-240 \text{ хв}}$, парацетамолу, C_{max}, парацетамолу). <p>Відчуття апетиту, спраги, самопочуття та нудоти</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загалом не було виявлено статистично значущих відмінностей щодо відчуттів апетиту (голоду, наповненості, ситості та потенційного споживання їжі), спраги, самопочуття або нудоти до або після стандартного прийому їжі.
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища (НЯ) <p>- Всього 74 суб'єкти дослідження з 415 рандомізованих суб'єктів вийшли з дослідження (17,8%), з них 45 відмовились через НЯВЛ (61%). Частка виходу з дослідження через НЯ становила 0,0% у групі плацебо, 4,4% та 10,0% у групах ліраглутиду 1,2 мг та 1,8 мг. Частка виходу через НЯ зростає залежно від дози до 29,8% у групах лікування семаглутидом. У всіх групах лікування більшість виходів через НЯ були спричинені шлунково-кишковими розладами, такими як діарея, нудота, блювота (39 із 45 виходів через НЯ [86,7%]). Більшість із цих ШКНЯ мали середній/важкий ступінь тяжкості, і дослідник оцінив їх як можливо/ймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом. Частка суб'єктів дослідження, які вийшли з дослідження через ШКНЯ, зростала із збільшенням дози семаглутиду (діапазон: 0,0-27,7%) і становила 2,2% та 10,0% у групах ліраглутиду 1,2 та 1,8 мг.</p> <p>- Всього повідомлялось про 10 серйозних небажаних явищ, які виникли при лікуванні (СНЯВЛ) та про 2 не-СНЯВЛ у 10 суб'єктів дослідження, 8 з яких отримували семаглутид, один - ліраглутид та один - отримували плацебо. Повідомлені СНЯВЛ охоплювали кілька системних класів органів. Явища, про які найчастіше повідомлялося, належали до класів систем органів серцевих розладів (4 події, про які повідомляли 3 суб'єкти дослідження) та судинних розладів (2 явища, про які повідомляли 2</p>

суб'єкти дослідження). Явної залежності від дози та часу не спостерігалось. Усі СНЯВЛ у суб'єктів дослідження, які отримували семаглутид, оцінювались дослідником як такі, що малоімовірно пов'язані з досліджуваним препаратом.

Не було повідомлень про панкреатит або події, пов'язані з щитовидною залозою, у пацієнтів, які отримували семаглутид.

- Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про НЯВЛ, зростала із збільшенням доз семаглутиду групи (діапазон: 55,8-93,6%) та збільшенням дози ліраглутиду (55,6% та 62,0%). Частка суб'єктів, які повідомляли про НЯВЛ, у групі плацебо становила 43,5%.

- Найчастішими НЯВЛ про які повідомлялося у групах семаглутиду та ліраглутиду були розлади шлунково-кишкового тракту (нудота, блювота, діарея, диспепсія та запор). Частота шлунково-кишкових розладів зростала із збільшенням дози семаглутиду (діапазон: 20,9–78,6%) порівняно з групами ліраглутиду 1,2 мг та 1,8 мг (діапазон: 30,0–33,3%) та плацебо (10,9%). Більшість ШКНЯ відбулися протягом перших двох тижнів після введення дози, а випадки нудоти та блювоти носили тимчасовий характер як для груп лікування семаглутидом, так і з ліраглутидом.

- Більшість НЯВЛ мали легкий або середній ступінь тяжкості. Частка суб'єктів з НЯВЛ, оцінених дослідником як такі, що, можливо, або, ймовірно, пов'язані з досліджуваними препаратами, зросла залежно від дози з 20,9-85,1% у групах лікування семаглутидом 0,2-1,6 мг Т (29,8% у групі 0,1 мг семаглутиду) і 38% у групах лікування ліраглутидом та 15,2% у групі плацебо. Більшість із цих НЯВЛ були розладами шлунково-кишкового тракту.

- Частка пацієнтів, які повідомляли про важкі НЯВЛ, зростала залежно від дози в групах семаглутиду (діапазон: 2,1% -17%) порівняно з групами ліраглутиду 1,2 мг та 1,8 мг (2,2% та 4,0%) та плацебо (0,0%) Найчастіше повідомлялося про важкі НЯВЛ – розлади шлунково-кишкового тракту, про які повідомляли 0,0% -12,8% у групах семаглутиду (дозозалежне збільшення), порівняно з 2,0-2,2% у групах ліраглутиду.

- Спостерігалось декілька випадків реакції у місці ін'єкції та алергічних реакцій, без явних відмінностей між групами лікування.

- Повідомляли про п'ять (5) медичних явищ, що представляють особливий інтерес (МЯПОІ) у 5 суб'єктів дослідження. Вважалось, що одне МЯПОІ помірного ступеня, ймовірно, пов'язане із випробовуваним препаратом (випадкове передозування).

• Титрування

- Порівняно з відсутністю титрування, включення однотижневого етапу лікування семаглутидом в дозі 0,4 мг до ескалації до 0,8 мг помітно зменшило частку пацієнтів, що повідомляли про нудоту та блювання (нудота 59,5% проти 39,5%; блювання 40,5% проти 30,2%) .

- Хоча однотижневий етап титрування зменшив частку суб'єктів дослідження, які повідомляли про ШКНЯ, явного ефекту на загальний вихід або вихід через НЯ не спостерігалось порівняно із семаглутидом 0,8 мг без титрування (вихід через НЯ у групі семаглутиду 0,8 мг Т (20,9%, 9 суб'єктів) порівняно із семаглутидом 0,8 мг без титрування (14,3%, 6 суб'єктів)).

• Лабораторні аналізи

	<p>- Жодних клінічно значущих відмінностей від вихідного рівня до 12 тижня або між 9 групами лікування не спостерігалось щодо стандартних лабораторних параметрів безпеки.</p> <p>- Зокрема, не було відмінностей між групами лікування (включаючи плацебо) щодо концентрації кальцитоніну. Незалежно від групи лікування, переважна більшість (75,0-88,6%) випробовуваних залишалася в межах базової категорії концентрації кальцитоніну (категорія 1: «нижче НМКВ (нижньої межі кількісного визначення)», категорія 2: «між НМКВ і ВДНЗ (верхній діапазон нормальних значень)», категорія 3: «між ВДНЗ і 2 рази ВДНЗ» та категорії 4: «вище 2 разів ВДНЗ»), і частка суб'єктів дослідження, у яких спостерігався зсув вгору, була однаковою між групами лікування та не відрізнялася від плацебо. Жоден суб'єкт дослідження не був зміщений з «нижче ВДНЗ» на «вище 2 разів ВДНЗ».</p> <p>- Нижня межа кількісного визначення кальцитоніну в цьому дослідженні становила 0,7 нг/л. Середня вихідна концентрація кальцитоніну в групах лікування становила 0,55 нг/л, а розрахункові показники коливались у межах 0,58-0,82 нг/л на 12-му тижні. Використовуючи аналіз повторних вимірів для оцінки потенційних ефектів, пов'язаних з поточним лікуванням семаглутидом на концентрації кальцитоніну порівняно з плацебо або ліраглутидом не було виявлено ефектів, пов'язаних з поточним лікуванням.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Основні показники стану організму та дані фізичного обстеження - Помірне зниження (до 6,22 мм рт. ст., розрахункове середнє значення) систолічного тиску крові від вихідного рівня до 12 тижня спостерігалось для всіх груп лікування, включаючи плацебо (за винятком 0,1 мг семаглутиду), без статистично значущих відмінностей між групами лікування. Постійної зміни діастолічного артеріального тиску не спостерігалось. Незначний приріст пульсу спостерігався для всіх груп лікування (до 4,83 ударів на хвилину, розрахункове середнє значення), включаючи плацебо. Збільшення статистично достовірно не відрізнялося від плацебо або між групами лікування семаглутидом та ліраглутидом. • Епізоди гіпоглікемії - Про серйозні гіпоглікемічні епізоди не повідомлялося, і лише у небагатьох пацієнтів спостерігався незначний епізод гіпоглікемії (підтверджений рівень глюкози в плазмі крові <3,1 ммоль/л) Частота незначної гіпоглікемії була порівнянна між групами лікування та не спостерігалось дозозалежних тенденцій (діапазон у всіх 9 групах лікування: 0,0-4,4%, що відповідає 0-0,205 епізоду на пацієнто-рік). • Антитіла - У одного суб'єкта в групі лікування семаглутидом 1,6 мг Т спостерігались антитіла до семаглутиду з низьким титром, які не перехресно реагували з природним GLP-1 і не мали нейтралізуючого ефекту <i>in vitro</i>. • Вагітність - Жодного
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Фармакодинамічні ефекти семаглутиду, як видається, узгоджуються з ефектами інших агоністів рецепторів GLP-1. • Прийом семаглутиду (0,2 - 1,6 мг) один раз на тиждень протягом 12 тижнів, як доповнення до стабільних режимів монотерапії метформіном

або дієти та фізичних вправ, забезпечує клінічно значуще покращення рівня глікемії (зниження рівня HbA_{1c}) та ваги.

- Хоча формально не розроблена і не створена для порівняння з ліраглутидом, клінічна ефективність 0,4 мг семаглутиду з точки зору контролю глікемії та втрати ваги, схоже, порівнянна з ліраглутидом 1,2 мг, тоді як дози семаглутиду 0,8 і вище привели більше пацієнтів до цілі HbA_{1c} і забезпечили більшу втрату ваги, ніж 1,8 мг ліраглутиду.
- У цьому дослідженні не виникало жодних проблем з безпекою, пов'язаних із лікуванням семаглутидом. Однак спостерігалось дозозалежне збільшення випадків нудоти, блювоти та виходу з дослідження через ШКНЯ, що для доз порівнянної ефективності виявилось більш вираженим для семаглутиду, ніж для ліраглутиду.
- Базуючись на зменшенні кількості пацієнтів, які повідомляли про ШКНЯ, в групі дози 0,8 мг Т порівняно з групою дози 0,8 мг без однотижневого етапу лікування семаглутидом 0,4 мг, можна передбачити, що ще повільніший режим нарощування дози призведе до подальшого покращення ШК переносимості семаглутиду.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені випробування	<input checked="" type="checkbox"/> Так Ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Випробування відкритого типу для вивчення фармакокінетики і переносимості препарату NNC0113-0217 у пацієнтів з нормальною функцією нирок і з порушенням функції нирок різного ступеня тяжкості.
6. Фаза клінічного випробування	1

7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 2 лютого 2009 року Дата завершення: 26 липня 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	<ul style="list-style-type: none"> • Шість (6) пацієнтів отримали високі дози (ВД) семаглутиду (10 мкг/кг) перед тим, як випробування було припинено і було відновлене з самого початку із застосуванням фіксованої дози семаглутиду (0,5 мг). • Коли випробування було знову розпочате, було здійснено скринінг 95 пацієнтів, і 56 пацієнтів були включені до випробування (доза семаглутиду 0,5 мг). • Один пацієнт з тих, хто отримував 0,5 мг (група порушення функцій нирок легкого ступеня тяжкості), припинив свою участь у дослідженні через нудоту на другий день Візиту 3 (тривалість: 3 дні та 3 ночі) і був виключений з вибірки пацієнтів для аналізу даних ФК. Ще в одного (1) пацієнта не було жодного показника концентрації семаглутиду в плазмі крові вище межі кількісного визначення (МКВ) і він також був виключений з вибірки пацієнтів для аналізу даних ФК. Таким чином, загальна кількість пацієнтів, які були включені до вибірки пацієнтів для аналізу даних ФК, становила 54. • Всі експоновані пацієнти (6 пацієнтів групи прийому ВД семаглутиду і 56 – прийому дози 0,5 мг) були включені до вибірки для аналізу щодо безпеки; дані застосування ВД та фіксованої дози семаглутиду наведені окремо.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета.</p> <ul style="list-style-type: none"> • На Стадії 1 порівняти площу під кривою концентрації семаглутиду в плазмі крові за період з часу "0" до нескінченності ($AUC_{0-\infty}$) у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок з показниками у здорових волонтерів з нормальною функцією нирок. • На Стадії 2 порівняти показник $AUC_{0-\infty}$ концентрації семаглутиду в плазмі крові у пацієнтів з легким і помірним порушенням функції нирок з показниками, отриманими у здорових волонтерів з нормальною функцією нирок. [Ця мета буде перевірятися ЛИШЕ, якщо на Стадії 1 випробування не виявлено еквівалентності ("відсутність ефекту") препарату NNC 0113-0217 (семаглутид) при тяжкому порушенні ниркової функції та нормальній функції нирок].

	<p>Вторинні цілі.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Порівняти показники AUC_{0-48} семаглутиду у пацієнтів з кінцевою стадією хвороби нирок (КСХН), які потребують гемодіалізу, з показниками AUC_{0-48} у пацієнтів з нормальною нирковою функцією (Стадія 1). • Визначити, чи суттєво впливає діаліз на фармакокінетику семаглутиду (Стадія 1). • Порівняти відповідні фармакокінетичні параметри семаглутиду у пацієнтів з різним ступенем порушення функції нирок з показниками у пацієнтів з нормальною функцією нирок (Стадії 1 та 2). • Оцінити безпеку застосування одноразової дози семаглутиду у пацієнтів з нормальною функцією нирок та у пацієнтів з різним ступенем порушення функції нирок (Стадії 1 та 2).
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Багатоцентрове у паралельних групах випробування відкритого типу із застосуванням одноразової дози у здорових пацієнтів і у пацієнтів з порушенням функції нирок, згрупованих згідно з показниками кліренсу креатиніну [швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)], розрахованими за формулою Кокрофта-Голта. • Випробування включало візит для скринінгу (Візит 1) з наступним одразу після скринінгу періодом збору сечі за 24 години та Візит 2 (протягом двох днів після Візиту 1), коли пацієнти поверталися до лікарні передати зібрану сечу. Період лікування включав Візити 3-9 (з Дня 1 до Дня 21). Досліджуваний препарат застосовувався в День 1. Протягом цього періоду пацієнти перебували 3 ночі у лікарні (тільки Візит 3). Під час Візитів 3-9 здійснювався відбір зразків крові на аналіз параметрів фармакокінетики (ФК). • Завершальний візит (Візит 9) був також візитом наступного обстеження і був здійснений у День 21 після застосування досліджуваного лікарського препарату. Для кожного пацієнта загальна тривалість випробування становила до 5 тижнів. <p>Примітка. Це випробування розпочиналося отриманням шістьма пацієнтами (3 пацієнти з тяжким порушенням функції нирок та 3 пацієнти з КСХН) одноразової дози 10 мкг/кг (висока доза) семаглутиду; дані щодо безпеки були розглянуті тимчасовою групою з безпеки і було прийняте рішення зменшити дозу до 0,5 мг. Випробування знову починалося застосуванням дози семаглутиду 0,5 мг і результати, що наведені у цьому звіті про клінічне випробування, отримані при застосуванні саме цієї дози.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти чоловічої та жіночої статі (жінки, не здатні до народження дітей), які відповідали заздалегідь визначеним критеріям ШКФ (за розрахунками за формулою Кокрофта-Голта) для груп з будь-яким станом ниркової функції.

	<ul style="list-style-type: none"> • Вік 18-75 років (включаючи обидві границі цього діапазону). • Індекс маси тіла ≤ 40 кг/м².
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, дозування	<p>Семаглутид (NNC0113-0217) постачався компанією "Ново Нордіск А/С" у вигляді розчину 10 мг/мл (номер серії: VLDP024). Розчин постачався у попередньо наповнених одноразових ручках Нордіпен® (ємністю 1,5 мл). Досліджуваний препарат вводили за допомогою голок НовоФайн® (калібру 30G), що також постачалися компанією "Ново Нордіск А/С". Доза, що застосовувалася (спочатку 10 мкг/кг, потім змінена на 0,5 мг), вприскувалася пацієнтам випробування під шкіру у поверхню стегна. Для усіх пацієнтів випробування застосовувалася однакова серія препарату.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, дозування	Препарати порівняння не застосовувалися.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>За результатами вимірювання концентрацій лікарського препарату були отримані зазначені нижче показники ФК кінцевих точок:</p> <ul style="list-style-type: none"> – первинною кінцевою точкою була $AUC_{0-\infty}$ для кожної окремої групи стану ниркової функції та співвідношення показників $AUC_{0-\infty}$ для пацієнтів кожної групи порушення функції нирок у порівнянні з показниками у пацієнтів з нормальною функцією нирок; – ключові вторинні кінцеві точки включали $AUC_{(0-t)}$, загальний видимий кліренс (CL/F), максимальна концентрація препарату у плазмі крові (C_{max}), константа швидкості кінцевої елімінації (λ_z), період напіввиведення ($t_{1/2}$), час до досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі крові (t_{max}) та видимий об'єм розподілу (V_z/F); – протягом усього дослідження здійснювалося вимірювання рівня вмісту семаглутиду в плазмі крові. Фармакокінетичні дані були отримані з картини концентрацій семаглутиду в плазмі крові.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Параметри безпеки включали небажані явища (НЯ), епізоди гіпоглікемії, результати клінічного лабораторного аналізу (гематологія, клінічна біохімія та аналіз сечі), результати електрокардіографічного (ЕКГ) обстеження з 12 відведеннями, результати фізичного обстеження і показники життєво важливих функцій.</p>
18. Статистичні	Визначення розміру вибірок для аналізу.

методи	<ul style="list-style-type: none"> • Розрахунок розміру вибірки здійснювався на основі даних порівняння показників первинної кінцевої точки $AUC_{0-\infty}$ у пацієнтів з нормальною нирковою функцією та у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок. • Тест для визначення дози "без ефектів" [95% довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення граничних показників AUC для пацієнтів групи порушення функції нирок у порівнянні з пацієнтами групи нормальної функції нирок знаходиться у діапазоні (0,70; 1,43) для семаглутиду] виконувався за допомогою двох однобоких процедур із застосуванням t-критеріїв тесту Шуірмана на основі логарифму результатів дослідження з рівнем значущості 0,025. Із припущенням коефіцієнту варіації 25%, відповідності критерію "відсутність ефектів" для різниці середніх показників [$\log(0,70)$; $\log(1,43)$] та очікуваної відсутності різниці (різниця "0") ефективність застосування у 14 пацієнтів групи з нормальною функцією нирок та у 10 пацієнтів у групі з порушеною нирковою функцією становитиме 82%. <p>Визначення вибірок для аналізу.</p> <p>У протоколах та/або у плані статистичного аналізу були визначені такі вибірки для аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вибірка для ФК аналізу: критеріями можливості оцінки даних пацієнтів щодо ФК кінцевих точок при застосуванні семаглутиду були такі чинники: <ul style="list-style-type: none"> – відповідність критеріям включення/виключення під час залучення до участі у дослідженні; – наявність у пацієнтів валідних ФК даних, які дозволяють визначити принаймні одну ФК кінцеву точку при застосуванні дози 0,5 мг; – відсутність серйозного порушення протоколу, яке було б визнане здатним викривити картину ФК семаглутиду; • вибірка для аналізу щодо безпеки (англ. "Safety Analysis Set", скор. "SAS"): дані всіх пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат у будь-якій дозі – високій (10 мкг/кг) чи 0,5 мг, були проаналізовані з точки зору безпеки його застосування. <p>ФК кінцеві точки.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Випробування проводилося згідно з існуючими рекомендаціями (ЕАЛЗ та FDA) щодо проведення випробувань на пацієнтах з порушенням функції нирок. Для того, щоб продемонструвати наявність "відсутності ефекту" між групами пацієнтів з нормальною функцією нирок і пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок, було сформовано діапазон 95% ДІ даних співвідношення показників $AUC_{0-\infty}$ і здійснено порівняння зі заздалегідь заданими границями еквівалентності (0,70; 1,43). За вторинними кінцевими точками з метою визначення "відсутності
--------	--

	<p>ефекту" було застосовано 90% ДІ співвідношення показників ФК кінцевих точок.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ДІ базувався на результатах аналізу шляхом ANOVA логарифму кінцевих точок (AUC та C_{max}), в якому в якості фіксованого ефекту використовували категорію стану ниркової функції. • Вторинні кінцеві точки оцінювали також з точки зору незв'язаної фракції семаглотиду. • Зв'язок між $AUC_{0-\infty}$ та CL_{CR} оцінювали шляхом лінійної регресії. • Весь аналіз первинних і вторинних ФК кінцевих точок здійснювали на вибірці для аналізу ФК даних і він охоплював лише групу тих пацієнтів, які приймали фіксовану дозу семаглотиду (0,5 мг). Згідно з визначенням вибірки для аналізу ФК даних, пацієнти групи прийому високої дози були виключені з аналізу. <p>Безпека.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка параметрів безпеки базувалася на описовій статистиці, діаграмі розмаху та/або таблиці динаміки показників. • Дані пацієнтів, які отримували високу дозу семаглотиду, наведені окремо від даних тих пацієнтів, які отримували фіксовану дозу. <p>Зміни у статистичному аналізі згідно з планом статистичного аналізу (англ. "Statistical Analysis Plan", скор. "SAP").</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Згідно з SAP, першим кроком багаторівневого тестування на Стадії 2 випробування було порівняння даних пацієнтів з легкою формою порушення функції нирок з даними пацієнтів з нормальною функцією нирок. Якщо констатувалася "відсутність ефекту", призначалося здійснити другий крок. 2. Другий крок був призначений для порівняння даних пацієнтів з помірним порушенням ниркової функції з даними пацієнтів з нормальною функцією нирок. <p>Зміни у статистичному аналізі після затвердження SAP.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ДІ для первинних і вторинних ФК кінцевих точок базувався на даних, отриманих шляхом аналізу методом ANCOVA за логарифмічною шкалою із застосуванням категорії стану ниркової функції в якості фіксованого ефекту та, якщо таке було застосовним через клінічні причини, з урахуванням віку, статі та логарифму маси тіла в якості додаткових змінних. У початковому аналізі ці додаткові змінні не враховувалися. • Для корекції різниці між групами різних категорій стану ниркової функції перед початком дослідження було здійснено аналіз чутливості до зміни показників за
--	--

	<p>первинними і вторинними ФК кінцевими точками з врахуванням додаткових змінних віку, статі та маси тіла.</p> <ul style="list-style-type: none"> Аналіз кінцевих точок λ_z, CL/F, V_z/F, t_{max} та $t_{1/2}$ був доданий для порівняння додаткових ФК параметрів між пацієнтами з порушенням функції нирок і пацієнтами з нормальною нирковою функцією. ФК семаглютиду не визначалася у зразках сечі або діалізату через відсутність придатного методу кількісного аналізу семаглютиду у цих біологічних матрицях. Для пацієнтів Групи 5 (КСХН) $CL_{\text{хемодіаліз}}$ не визначався. CL_R не визначався. 																																																																																																																																																			
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Normal</th> <th>Mild</th> <th>Moderate</th> <th>Severe</th> <th>ESRD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of subjects</td> <td>14</td> <td>11</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>Age (yrs)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>14</td> <td>11</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>54.6 (9.07)</td> <td>62.9 (7.99)</td> <td>66.5 (6.64)</td> <td>62.8 (9.09)</td> <td>48.2 (7.19)</td> <td>58.9 (10.19)</td> </tr> <tr> <td>Sex (n (%))</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>9 (64.3)</td> <td>6 (54.5)</td> <td>6 (54.5)</td> <td>6 (60.0)</td> <td>7 (70.0)</td> <td>34 (60.7)</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>5 (35.7)</td> <td>5 (45.5)</td> <td>5 (45.5)</td> <td>4 (40.0)</td> <td>3 (30.0)</td> <td>22 (39.3)</td> </tr> <tr> <td>Race (n (%))</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>11 (78.6)</td> <td>10 (90.9)</td> <td>9 (81.8)</td> <td>9 (90.0)</td> <td>3 (30.0)</td> <td>42 (75.0)</td> </tr> <tr> <td>Black or African American</td> <td>3 (21.4)</td> <td>1 (9.1)</td> <td>2 (18.2)</td> <td>1 (10.0)</td> <td>6 (60.0)</td> <td>13 (23.2)</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (10.0)</td> <td>1 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>Ethnicity (n (%))</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hispanic or Latino</td> <td>7 (50.0)</td> <td>4 (36.4)</td> <td>6 (54.5)</td> <td>5 (50.0)</td> <td>1 (10.0)</td> <td>23 (41.1)</td> </tr> <tr> <td>Not Hispanic or Latino</td> <td>7 (50.0)</td> <td>7 (63.6)</td> <td>5 (45.5)</td> <td>5 (50.0)</td> <td>9 (90.0)</td> <td>33 (58.9)</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>14</td> <td>11</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>84.9 (19.09)</td> <td>80.1 (13.95)</td> <td>78.7 (16.52)</td> <td>78.1 (22.58)</td> <td>97.2 (19.66)</td> <td>83.7 (18.49)</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m²)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>14</td> <td>11</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>29.23 (4.15)</td> <td>28.53 (4.35)</td> <td>27.92 (5.17)</td> <td>27.79 (5.18)</td> <td>31.68 (5.12)</td> <td>29.01 (4.79)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Пояснення до таблиці. Normal – нормальний стан; Mild – легке (порушення ниркової функції); Moderate – помірне; Severe – тяжке; ESRD – КСХН; Total – разом; Number of subjects – кількість пацієнтів; Age – вік; yrs – роки; Mean – середнє; SD – стандартне відхилення; Sex – стать; Male – чоловіча; Female – жіноча; Race – раса; White – біла; Black or African American – негроїдна або афроамериканська; Other – інше; Ethnicity – етнічна належність; Hispanic or Latino – іспанське або латиноамериканське (походження); Not Hispanic or Latino – не іспанське або латиноамериканське (походження); Weight – маса тіла; kg – кг; BMI – ІМТ; kg/m² – кг/м².</p>		Normal	Mild	Moderate	Severe	ESRD	Total	Number of subjects	14	11	11	10	10	56	Age (yrs)							N	14	11	11	10	10	56	Mean (SD)	54.6 (9.07)	62.9 (7.99)	66.5 (6.64)	62.8 (9.09)	48.2 (7.19)	58.9 (10.19)	Sex (n (%))							Male	9 (64.3)	6 (54.5)	6 (54.5)	6 (60.0)	7 (70.0)	34 (60.7)	Female	5 (35.7)	5 (45.5)	5 (45.5)	4 (40.0)	3 (30.0)	22 (39.3)	Race (n (%))							White	11 (78.6)	10 (90.9)	9 (81.8)	9 (90.0)	3 (30.0)	42 (75.0)	Black or African American	3 (21.4)	1 (9.1)	2 (18.2)	1 (10.0)	6 (60.0)	13 (23.2)	Other	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)	Ethnicity (n (%))							Hispanic or Latino	7 (50.0)	4 (36.4)	6 (54.5)	5 (50.0)	1 (10.0)	23 (41.1)	Not Hispanic or Latino	7 (50.0)	7 (63.6)	5 (45.5)	5 (50.0)	9 (90.0)	33 (58.9)	Weight (kg)							N	14	11	11	10	10	56	Mean (SD)	84.9 (19.09)	80.1 (13.95)	78.7 (16.52)	78.1 (22.58)	97.2 (19.66)	83.7 (18.49)	BMI (kg/m ²)							N	14	11	11	10	10	56	Mean (SD)	29.23 (4.15)	28.53 (4.35)	27.92 (5.17)	27.79 (5.18)	31.68 (5.12)	29.01 (4.79)
	Normal	Mild	Moderate	Severe	ESRD	Total																																																																																																																																														
Number of subjects	14	11	11	10	10	56																																																																																																																																														
Age (yrs)																																																																																																																																																				
N	14	11	11	10	10	56																																																																																																																																														
Mean (SD)	54.6 (9.07)	62.9 (7.99)	66.5 (6.64)	62.8 (9.09)	48.2 (7.19)	58.9 (10.19)																																																																																																																																														
Sex (n (%))																																																																																																																																																				
Male	9 (64.3)	6 (54.5)	6 (54.5)	6 (60.0)	7 (70.0)	34 (60.7)																																																																																																																																														
Female	5 (35.7)	5 (45.5)	5 (45.5)	4 (40.0)	3 (30.0)	22 (39.3)																																																																																																																																														
Race (n (%))																																																																																																																																																				
White	11 (78.6)	10 (90.9)	9 (81.8)	9 (90.0)	3 (30.0)	42 (75.0)																																																																																																																																														
Black or African American	3 (21.4)	1 (9.1)	2 (18.2)	1 (10.0)	6 (60.0)	13 (23.2)																																																																																																																																														
Other	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.8)																																																																																																																																														
Ethnicity (n (%))																																																																																																																																																				
Hispanic or Latino	7 (50.0)	4 (36.4)	6 (54.5)	5 (50.0)	1 (10.0)	23 (41.1)																																																																																																																																														
Not Hispanic or Latino	7 (50.0)	7 (63.6)	5 (45.5)	5 (50.0)	9 (90.0)	33 (58.9)																																																																																																																																														
Weight (kg)																																																																																																																																																				
N	14	11	11	10	10	56																																																																																																																																														
Mean (SD)	84.9 (19.09)	80.1 (13.95)	78.7 (16.52)	78.1 (22.58)	97.2 (19.66)	83.7 (18.49)																																																																																																																																														
BMI (kg/m ²)																																																																																																																																																				
N	14	11	11	10	10	56																																																																																																																																														
Mean (SD)	29.23 (4.15)	28.53 (4.35)	27.92 (5.17)	27.79 (5.18)	31.68 (5.12)	29.01 (4.79)																																																																																																																																														
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка.</p> <ul style="list-style-type: none"> На Стадії 1 95% ДІ для співвідношення показників $AUC_{0-\infty}$ у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок до показників у пацієнтів з нормальною функцією нирок не відповідало заздалегідь заданому критерію [(0,70; 1,43) 95% ДІ], що призвело до необхідності здійснення Стадії 2 (порівняння пацієнтів з легким і помірним ступенем порушення функції нирок з пацієнтами з нормальною функцією за результатами Стадії 1). 																																																																																																																																																			

	<ul style="list-style-type: none"> • На Стадії 1 середня величина $AUC_{0-\infty}$ у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок була на 22% більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок з точковою оцінкою 1,223 (1,018; 1,468)_{95% ДІ}. • На Стадії 2 95% ДІ для співвідношення показників $AUC_{0-\infty}$ у пацієнтів з легким і помірним порушенням функції нирок до показників у пацієнтів з нормальною функцією нирок відповідав заздалегідь заданим критеріям [(0,70; 1,43)_{95% ДІ}]. • Для корекції з врахуванням різниці у віці, статі та масі тіла було здійснено аналіз чутливості показників до відхилень для первинної кінцевої точки із застосуванням чинників віку, статі та логарифму маси тіла в якості допоміжних змінних. Результати аналізу засвідчили, що 95% ДІ для співвідношення показників $AUC_{0-\infty}$ між пацієнтами кожної групи категорії порушення функції нирок і пацієнтами з нормальною функцією нирок знаходився в межах інтервалу "відсутності ефекту". • Точкова оцінка співвідношення (тяжке порушення/нормальна функція) для $AUC_{0-\infty}$ становила 1,135 (0,974; 1,322)_{95% ДІ}. <p>Вторинні кінцеві точки.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90% ДІ для співвідношення AUC_{0-1} у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок до показників у пацієнтів з нормальною функцією нирок не відповідав заздалегідь заданому критерію "відсутності ефекту" (0,70; 1,43)_{90% ДІ}. На Стадії 2 90% ДІ для співвідношення AUC_{0-1} у пацієнтів з легким порушенням функції нирок і КСХН до показників у пацієнтів з нормальною функцією нирок знаходився в межах інтервалу "відсутності ефекту"; 90% ДІ для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок не знаходився в межах інтервалу "відсутності ефекту". <ul style="list-style-type: none"> • Аналіз чутливості до відхилень при різниці віку, статі та логарифму маси тіла в якості допоміжних змінних продемонстрував, що 90% ДІ для співвідношень AUC_{0-1} між пацієнтами кожної групи порушення функції нирок і пацієнтами з нормальною функцією нирок знаходився в межах інтервалу "відсутності ефекту". • Виходячи з 90% ДІ для співвідношення C_{max}, відповідність критерію "відсутність ефекту" була дотримана при всіх порівняннях, за винятком порівняння пацієнтів з КСХН з пацієнтами з нормальною функцією нирок. <ul style="list-style-type: none"> • Коли при аналізі чутливості враховувалися допоміжні змінні (вік, стать, логарифм маси тіла), C_{max} була на 10-20% меншою у групах пацієнтів з порушенням функції нирок, ніж у групі пацієнтів з нормальною функцією нирок. Лише 90% ДІ для співвідношення C_{max} між пацієнтами з легким порушенням функції нирок і з нормальною функцією нирок знаходився в межах заздалегідь заданого інтервалу "відсутності ефекту". • Лінійний зв'язок між показниками кліренсу креатиніну та $AUC_{0-\infty}$ або C_{max} не спостерігався. <ul style="list-style-type: none"> • Коли при аналізі чутливості враховувалися допоміжні змінні (вік, стать, логарифм маси тіла), спостерігався слабкий взаємозв'язок низького рівня кліренсу креатиніну (високого ступеня порушення функції нирок) з більш
--	--

	<p>високим показником $AUC_{0-\infty}$ ($p = 0,0414$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ретроспективний аналіз продемонстрував таке: <ul style="list-style-type: none"> – t_{max} наставав пізніше у пацієнтів з КСХН, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, причому розрахована середня різниця становила 26,0 годин (14,0; 40,0)_{95%} ді; – $t_{1/2}$ був довшим, а середня величина λ_z – меншою у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок та у пацієнтів з КСХН, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Для $t_{1/2}$ розраховані середні величини різниці становили 44,2 години (3,7; 77,8)_{95%} ді та 62,6 години (25,4; 103,5)_{95%} ді відповідно; – видимий кліренс (CL/F) був нижчим у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок [точкова оцінка різниці: -0,009 л/год. (-0,017; -0,002)_{90%} ді]; – середній показник V_z/F був вищим у пацієнтів з КСХН, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, причому точкова оцінка різниці становила 3,963 л (1,27; 6,66)_{90%} ді. • Показники різниці CL/F та V_z/F не були статистично значимими по результатах аналізу чутливості до відхилень, в якому враховувалися допоміжні змінні (вік, стать, логарифм маси тіла). • Схоже, діаліз не впливає на ФК семаглутиду. <ul style="list-style-type: none"> • Точкова оцінка співвідношення (КСХН/нормальна функція нирок) для AUC_{0-48} становила 0,722 (0,57; 0,91)_{90%} ді. • Точкова оцінка співвідношення (КСХН/нормальна функція нирок) для AUC_{48-96} становила 0,815 (0,67; 0,99)_{90%} ді. • Після корекції на вік, стать і масу тіла в аналізі чутливості точкова оцінка співвідношення становила 0,814 (0,66; 1,01)_{90%} ді для AUC_{0-48} та 0,930 (0,78; 1,10)_{90%} ді для AUC_{48-96}. • Показник незв'язаної фракції семаглутиду був низьким у групах порушення функції нирок і у пацієнтів з нормальною функцією нирок.
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Одноразова доза семаглутиду (0,5 мг) переносилася добре пацієнтами всіх категорій стану ниркової функції. • У пацієнтів, які отримували дозу семаглутиду 0,5 мг, не зареєстровано жодних СНЯ; разом з тим, у двох з шести пацієнтів, які отримували ВД семаглутиду (10 мкг/кг), виникло 3 СНЯ (ангіоневротичний набряк, посилена гіпертензія і загострений біль у попереково-крижовому відділі). • У 38 пацієнтів (67,9%), які приймали дозу семаглутиду 0,5 мг, зареєстровано 89 НЯВЛ. • Найчастішими НЯВЛ (при застосуванні дози 0,5 мг) були НЯ у ШКТ (шлунково-кишковий тракт) [зареєстровано 61 випадок у 35 пацієнтів (62,5%)], в тому числі нудота [26 випадків, про які повідомили 23 пацієнти (41,1%)] та блювання [18 випадків, про які повідомили 14 пацієнтів (25,0%)]. Усі пов'язані із лікуванням НЯ у ШКТ були легкого до помірного ступеня тяжкості. • Один пацієнт групи категорії легкого порушення функції нирок (при застосуванні дози 0,5 мг) припинив брати участь у дослідженні через НЯ нудоти. • Один пацієнт групи категорії тяжкого порушення функції нирок (який отримував дозу 0,5 мг) повідомив про 2 епізоди серйозної

	<p>гіпоглікемії. Серед решти пацієнтів в обох групах дозування (0,5 мг та 10 мкг/кг) разом 6 пацієнтів з порушенням функції нирок повідомили про незначну спричинену лікуванням гіпоглікемію або лише про її симптоми.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікування семаглутидом не супроводжувалося клінічно важливими змінами результатів лабораторного аналізу (біохімічного, гематологічного), ЕКГ або показників життєво важливих функцій.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Після застосування одноразової дози 0,5 мг семаглутиду.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відповідність критерію "відсутність ефекту" у порівнянні з групою пацієнтів з нормальною функцією нирок була дотримана для пацієнтів усіх категорій порушення функції нирок, за винятком групи тяжкого порушення функції нирок. $AUC_{0-\infty}$ для групи пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок була приблизно на 22% вище, ніж у групі з нормальною функцією нирок. • В аналізі чутливості з корекцією на відмінності за віком, статтю і логарифмом маси тіла, кожний 95% ДІ для співвідношення $AUC_{0-\infty}$ між кожною групою пацієнтів певної категорії порушення функції нирок, включаючи групу пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок, та групою пацієнтів з нормальною функцією нирок знаходився в межах діапазону "відсутності ефекту". • Не виявлено клінічно важливого взаємозв'язку між кліренсом креатиніну (CL_{CR}) та ані експозицією ($AUC_{0-\infty}$), ані максимальною концентрацією (C_{max}). • Семаглутид переносився добре пацієнтами всіх категорій стану ниркової функції, не виникло жодних проблем, пов'язаних із безпекою при його застосуванні. • Виходячи з цих результатів, пацієнтам з порушенням функції нирок корекція дози семаглутиду не потрібна.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор


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

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SUSTAIN 1: Ефективність та безпека семаглутиду один раз на тиждень порівняно з плацебо у пацієнтів з діабетом 2 типу, які не отримували медикаментозного лікування
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 03 лютого 2014 року Дата завершення: 08 травня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	В 8 країнах було 72 центри, які рандомізували суб'єктів дослідження: Канада: 7 центрів; Італія: 6 центрів; Японія: 5 центрів; Мексика: 2 центри; Російська Федерація: 8 центрів; Південна Африка: 8 центрів; Великобританія: 4 центри; США: 32 центри.

9. Кількість досліджуваних	Всього для скринінгу було заплановано 650 суб'єктів дослідження, 390 планували рандомізувати.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: Продемонструвати перевагу дозування один раз на тиждень двох рівнів дози семаглутиду в порівнянні з плацебо щодо глікемічного контролю після 30 тижнів лікування у пацієнтів з діабетом 2 типу, які не отримували медикаментозного лікування.</p> <p>Вторинна мета: Порівняти ефекти дозування один раз на тиждень двох рівнів дози семаглутиду порівняно з плацебо після 30 тижнів лікування на: - Індукування та підтримку схуднення - Інші параметри ефективності, безпеки та переносимості.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване, подвійне сліпе, з паралельними групами, плацебо-контрольоване, багатонаціональне, багатоцентрове дослідження з чотирма режимами лікування для оцінки ефективності та безпеки семаглутиду, що проводилось один раз на тиждень, як монотерапії у дорослих пацієнтів із діабетом 2 типу. Суб'єктами дослідження були дорослі чоловіки та жінки з діагнозом діабету 2 типу, які лікувались дієтою та фізичними вправами протягом щонайменше 30 днів перед скринінгом. Випробування складалося з 2-тижневого періоду скринінгу, 30-тижневого рандомізованого періоду лікування та 5-тижневого періоду спостереження. Після скринінгового візиту пацієнти, які відповідали критеріям участі, зробили рандомізаційний візит і були рандомізовані 2:2:1:1 на лікування або семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг, семаглутидом плацебо 0,5 мг або семаглутидом плацебо 1,0 мг (далі - плацебо) один раз щотижня протягом 30 тижнів. Після рандомізації пацієнти дотримувались фіксованого збільшення дози. Підтримуюча доза 0,5 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг. Підтримуюча доза 1,0 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг, а потім 4 дози (4 тижні) 0,5 мг. Після досягнення підтримуючої дози дозу не можна було змінювати протягом решти періоду дослідження. Якщо це необхідно з міркувань безпеки, при підозрі, що це є через досліджуваний препарат, лікування можна було припинити, і в таких випадках лікування не слід було відновлювати, за винятком випадків, коли підозра на гострий панкреатит була виключена. Лікування продовжувалось до візиту 10 в кінці тижня 30. Наступним візитом, який відбувся через п'ять тижнів після фактичної дати останнього візиту лікування, був останній запланований візит для кожного пацієнта. Компанія «Ново Нордіск» створила внутрішній комітет з безпеки семаглутиду, що здійснює постійний нагляд за безпекою засліплених показників безпеки. Комітет з безпеки семаглутиду відповідав за загальний нагляд за безпекою клінічного випробування. Зовнішній Комітет з моніторингу даних (КМД), створений для незалежної перевірки та оцінки незасліплених накопичувальних даних з безпеки з поточного дослідження СС результатів семаглутиду (NN9535-3744), оцінив усі важкі серцево-судинні небажані явища (МАСЕ) у цьому дослідженні. Було створено незалежний експертний комітет щодо зовнішніх явищ (ЕАС) для</p>

	здійснення постійної експертизи, стандартизації та оцінки вибраних явищ. Метою експертизи було послідовно підтверджувати явища незалежними зовнішніми медичними експертами відповідно до стандартизованих критеріїв.
12. Основні критерії включення	Основні критерії включення: Діагностика діабету 2 типу та лікування дієтою та фізичними вправами ≥ 30 днів до скринінгу, HbA _{1c} 7,0–10,0% (53-86 ммоль/моль) (обидва включно), лише для Японії: чоловіки чи жінки, вік ≥ 20 років на час підписання інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Семаглутид розчин для ін'єкцій, 1,34 мг/мл у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл, вводили у дозах 0,5 мг або 1,0 мг один раз на тиждень в якості підшкірних ін'єкцій у стегно, черевну порожнину або плече, в будь-який час доби незалежно від прийому їжі. Номери партій семаглутиду (термін придатності): CV40206 (19 серпня 2015 року) та DV40009 (10 квітня 2016 року).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Семаглутид плацебо постачався у попередньо заповнених шприц-ручках PDS290 ємністю 1,5 мл і вводився в якості підшкірних ін'єкцій як семаглутид у дозах 0,5 мг або 1,0 мг. Склад плацебо відповідав складу лікарського препарату семаглутиду, але за відсутності активного фармацевтичного інгредієнта. Номери партій плацебо (термін придатності): CV40231 (29 липня 2015 року) та DV40008 (13 лютого 2016 року).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	HbA _{1c} , маса тіла, глюкоза в плазмі натще і систолічний та діастолічний артеріальний тиск.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, що виникли при лікуванні (НЯ, включаючи заздалегідь визначені медичні явища, що становлять особливий інтерес, і які розглядаються незалежним зовнішнім експертним комітетом), епізоди гіпоглікемії, ЧСС та лабораторні показники безпеки.
18. Статистичні методи	Розрахунок статистичної потужності Розрахунок обсягу вибірки базувався на первинній кінцевій точці та підтверджуючій вторинній кінцевій точці. Було заздалегідь визначено, що групи плацебо повинні бути об'єднані, тим самим припускаючи, що не існує кореляції між зміною параметрів результату через 30 тижнів та введеним об'ємом плацебо. Використовуючи односторонній ДІ з рівнем довіри 97,5% та припускаючи справжню різницю у 0,5% та СВ 1,1% у зміні HbA _{1c} після 30 тижнів лікування, загалом 103 суб'єкти дослідження на групу давали б 90% потужності зробити висновок про перевагу для первинної кінцевої точки при порівнянні двох методів лікування. Стільки ж суб'єктів дослідження та передбачуване СВ у 4 кг давали б більше 99% потужності виявити справжню різницю у зміні маси тіла на 2,5 кг через 30 тижнів. Для врахування очікуваних показників відміни випробуваного препарату або початку лікування препаратами резервної терапії, 129 суб'єктів слід було рандомізувати у кожну групу. Таким чином, було заплановано рандомізувати 390

суб'єктів дослідження з урахуванням рандомізації 2:2:1:1 і загалом 650 суб'єктів мали пройти скринінг.

Визначення популяції для аналізу

Як популяція повного аналізу (ППА), так і популяція для аналізу безпеки (ПАБ) включали всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу рандомізованого семаглутиду або плацебо, але суб'єкти дослідження ППА та ПАБ сприяли оцінці на основі їх рандомізованого та фактичного лікування відповідно.

Періоди спостережень

У дослідженні: Період після рандомізації, коли суб'єкт дослідження вважався учасником випробування і де систематично збирали дані. Цей період використовувався для допоміжних аналізів як ефективності, так і безпеки.

В ході лікування: Період спостереження, коли суб'єкта дослідження, як очікувалося, лікували та піддавали випробуванню. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок безпеки, включаючи підтверджені події, ЕКГ та НЯ, включаючи епізоди гіпоглікемії.

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

Статистичний аналіз

Затверджувалося перевага або зміни рівня HbA_{1c}, або зміни у масі тіла, якщо верхня межа двостороннього 95% ДІ для передбачуваної різниці була нижче 0% або 0 кг відповідно. Щоб зберегти загальну помилку типу I, висновок про перевагу при лікуванні кожною дозою семаглутиду порівняно з плацебо оцінювався ієрархічно для первинних та підтверджуючих вторинних кінцевих точок, спочатку тестуючи найвищу дозу семаглутиду.

Первинна кінцева точка

Зміна від вихідного рівня до тижня 30 у HbA_{1c}: Аналіз базувався на ППА. Первинна кінцева точка була проаналізована за допомогою стандартної змішаної моделі для повторного вимірювання (MMRM); всі вимірювання HbA_{1c} після вихідного рівня, отримані під час усіх запланованих візитів до припинення рандомізованого лікування або до початку резервного лікування, були включені як залежні змінні.

Лікування та країна були включені як фіксовані фактори, а вихідний рівень HbA_{1c} як коваріата, усі вкладені в рамках візиту. Крім того, були включені взаємодія з точки зору візиту по лікуванню, візиту по країні та відвіту по вихідному рівню HbA_{1c}. Була використана неструктурована матриця коваріації для вимірювань HbA_{1c} в межах того самого пацієнта. Відсутні дані обробляли з припущенням про випадкові відсутні (MAR). Для оцінки робастності висновків первинних аналізів та, отже, потенційного впливу відсутніх даних, було проведено 4 попередньо визначених аналізи чутливості для

первинної кінцевої точки та підтверджуючої вторинної кінцевої точки з використанням набору даних ППА: MMRM для завершених випадків, аналіз LOCF для порівняння з попередніми клінічними випробуваннями при діабеті. Для підходу, що базується на моделі, що враховує механізм вибування (PMM), ефект семаглутиду поступово усувався шляхом введення відсутніх даних у групи семаглутиду, припускаючи, що їхні траєкторії відповіді відповідали траєкторіям групи плацебо. Цей аналіз перевіряв відхилення від припущення про випадкові відсутні (MAR), які, як правило, були не в користь семаглутиду. Нарешті, для всіх даних, зібраних після рандомізації, був використаний «внутрішній» аналіз MMRM, незалежно від того, чи були суб'єкти дослідження на або поза лікуванням, чи отримували резервну терапію, і був включений для порівняння очікуваного результату первинної оцінки (ефекту де-юре), визначеного в цьому дослідженні з результатом (фактичним) ефективності.

Підтверджуюча вторинна кінцева точка

Зміна ваги тіла від вихідного рівня до 30 тижня: Цю кінцеву точку аналізували на тій самій моделі, що і первинну кінцеву точку, але з вихідною масою тіла в якості коваріати.

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності

Зміна від базового рівня до 30-го тижня у:

Рівні глюкози в плазмі натщесерце

Систолічному та діастолічному артеріальному тиску

Ці кінцеві точки аналізували, використовуючи той самий тип моделі, що описаний для первинної кінцевої точки, але з відповідним базовим значенням в якості коваріати.

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

HbA_{1c} <7,0% (53 ммоль/моль) цілі Американської діабетичної асоціації*

HbA_{1c} ≤6,5% (48 ммоль/моль) цілі Американської асоціації клінічних ендокринологів*

Ці кінцеві точки аналізували окремо, але в одній моделі логістичної регресії із співвідношенням шансів та 95% ДІ. Модель включала лікування та країну як фіксовані фактори та вихідний рівень HbA_{1c} як коваріату. Дані про відсутність відповіді через 30 тижнів були зараховані з MMRM, який використовувався для первинного аналізу HbA_{1c}.

Підтримуючі вторинні кінцеві точки безпеки

Усі кінцеві точки безпеки були узагальнені та проаналізовані за допомогою ПАБ.

Небажані явища, що виникли при лікуванні, були узагальнені описово. Заздалегідь визначені групи НЯ, що становлять особливий інтерес, оцінювались на основі пошуків MedDRA (версія 18.0). Ці групи були визначені відділом загальної безпеки компанії Ново Нордиск А/С і складались із заздалегідь визначених переважних термінів. Епізоди гіпоглікемії класифікували відповідно до класифікації компанії Ново Нордиск А/С та класифікації гіпоглікемії ADA. Епізоди гіпоглікемії, що

виникали при лікуванні, були узагальнені описово та представлені як частота епізодів за 100 років спостереження. Частоту пульсу аналізували окремо за допомогою того самого типу методів, що і для первинної кінцевої точки, але зі значенням частоти пульсу на вихідному рівні як коваріати. Усі лабораторні дослідження були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики з використанням ПАБ. Важливо, що для подання даних усіх кінцевих точок слово значуще використовується лише за умови статистичного аналізу.

	Сема N	0,5 мг (%)	Сема N	1,0 мг (%)	Плацебо N	(%)	Всього N	(%)
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	128		130		129		387	
Кількість суб'єктів дослідження								
Стать								
Жінки	68	(53,1)	50	(38,5)	59	(45,7)	177	(45,7)
Чоловіки	60	(46,9)	80	(61,5)	70	(54,3)	210	(54,3)
Вік (років)								
Середнє (СВ)	54,6	(11,1)	52,7	(11,9)	53,9	(11,0)	53,7	(11,3)
Маса тіла (кг)								
Середнє (СВ)	89,81	(22,96)	96,87	(25,59)	89,05	(22,16)	91,93	(23,83)
Індекс маси тіла (кг/м ²)								
Середнє (СВ)	32,4	(7,62)	33,92	(8,43)	32,40	(6,86)	32,93	(7,68)
Раса								
Представники білої раси	83	(64,8)	88	(67,7)	78	(60,5)	249	(64,3)
Представники негроїдної раси або Монголоїдна	11	(8,6)	11	(8,5)	9	(7,0)	31	(8,0)
Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	26	(20,3)	25	(19,2)	32	(24,8)	83	(21,4)
Корінні гавайці чи інші жителі тихоокеанських островів	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Інші	8	(6,3)	6	(4,6)	9	(7,0)	23	(5,9)
Статус курця								
Поточний курець	28	(21,9)	28	(21,5)	27	(20,9)	83	(21,4)
Ніколи не палив	71	(55,5)	74	(56,9)	77	(59,7)	222	(57,4)
Колишній курець	29	(22,7)	28	(21,5)	25	(19,4)	82	(21,2)
Функція нирок								
Нормальна	69	(53,9)	85	(65,4)	93	(72,1)	247	(63,8)
Незначне порушення функції нирок	53	(41,4)	39	(30,0)	29	(22,5)	121	(31,3)
Помірне порушення функції нирок	6	(4,7)	6	(4,6)	7	(5,4)	19	(4,9)
Важка ниркова недостатність	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Термінальна стадія ниркової	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
HbA _{1c} (%)								
N	128		130		129		387	
Середнє (СВ)	8,09	(0,89)	8,12	(0,81)	7,95	(0,85)	8,05	(0,85)
Рівень глюкози в плазмі натще								
N	125		129		127		381	
Середнє (СВ)	9,66	(2,77)	9,90	(2,50)	9,68	(2,77)	9,75	(2,67)
Тривалість діабету (років)								
N	127		129		129		385	
Середнє (СВ)	4,85	(6,11)	3,65	(4,89)	4,06	(5,48)	4,18	(5,52)
МДХН рШКФ (мл/хв/1,73 м ²)								
N	128		130		129		387	
Середнє (СВ)	95,91	(26,23)	100,9	(27,74)	100,2	(24,97)	99,02	(26,37)

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

20. Результати ефективності

Це клінічне випробування досягло своєї первинної мети. Первинна кінцева точка - Зміна у HbA_{1c}

- Перевага лікування семаглутидом у зниженні рівнів HbA_{1c} від вихідного рівня до 30-го тижня була продемонстрована при застосуванні обох доз у порівнянні з плацебо з розрахунковою різницею в методах лікування (PPMJ) -1,43%-балів [-1,71; -1,15] 95% ДІ та -1,53%-балів [-1,81; -1,25] 95% ДІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. Більше зниження рівня HbA_{1c} від вихідного рівня до 30 тижня спостерігалось при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг (-1,45% -балів) та 1,0 мг (-1,55% -балів) у порівнянні з плацебо (-0,02% -бали).

- Робастність первинного аналізу MMRM була підтверджена 4 різними аналізами чутливості, які всі підтвердили значно кращу глікемічну

ефективність із семаглутидом порівняно з плацебо. 4 аналізи чутливості показали подібні показники РРМЛ в межах від -1,16%-балів [-1,43; -0,88] 95% ДІ до -1,36%-балів [-1,63; -1,09] 95% ДІ із семаглутидом 0,5 мг та -1,34%-балами [-1,61; -1,07] 95% ДІ до -1,47%-балів [-1,74; -1,20] 95% ДІ із семаглутидом 1,0 мг, що забезпечує чудову глікемічну ефективність.

Підтверджуюча вторинна кінцева точка - Зміна у масі тіла

- Перевага лікування семаглутидом у зменшенні маси тіла від вихідного рівня до 30 тижня була продемонстрована при застосуванні обох доз у порівнянні з плацебо з РРМЛ -2,75 кг [-3,92; -1,58] 95% дІ та -3,56 кг [-4,74; -2,38] 95% дІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. Ці цифри представляють втрату маси у відсотках до -3,12%-балів [-4,37; -1,87] 95% дІ та -3,94%-балів [-5,20; -2,68] 95% дІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг, відповідно. Більше зменшення маси тіла від вихідного рівня до 30 тижня спостерігалось при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг (3,7 кг, 4,0%) та 1,0 мг (4,5 кг, 4,8%) порівняно з плацебо (1,0 кг, 0,9%).

- Робастність підтверджуючого аналізу MMRM підтвердили 4 різні аналізи чутливості, які всі підтвердили значно більшу втрату маси за допомогою семаглутиду порівняно з плацебо. 4 аналізи чутливості показали подібні РРМЛ в діапазоні від -2,48 кг [-3,58; -1,38] 95% дІ до -2,69 кг [-3,77; -1,61] 95% дІ із семаглутидом 0,5 мг та -2,94 кг [-4,20; -1,68] 95% дІ до -3,53 кг [-4,61; -2,44] 95% дІ з семаглутидом 1,0 мг, що підтримує перевагу втрати маси.

Основні допоміжні вторинні кінцеві точки

- Цілі лікування HbA_{1c} були досягнуті для більшої кількості пацієнтів із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг у порівнянні з плацебо, а шанси досягти всіх 3 цілей були значно вищими для обох доз семаглутиду порівняно з плацебо.

- Рівень HbA_{1c} на рівні 6,5% або нижче був отриманий для більшої кількості пацієнтів із семаглутидом 0,5 мг (59%) та 1,0 мг (60%) порівняно з плацебо (13%) із розрахунковим співвідношенням шансів 16,0 [7,82; 32,68] 95% дІ та 18,3 [8,96; 37,54] 95% дІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.

- Рівень HbA_{1c} нижче 7% був отриманий для більшої кількості пацієнтів із семаглутидом 0,5 мг (74%) та 1,0 мг (72%) порівняно з плацебо (25%) із розрахунковим співвідношенням шансів 16,9 [8,44; 33,89] 95% дІ та 15,7 [8,00; 30,83] 95% дІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.

- рівень HbA_{1c} нижче 7% без важкої або підтвердженої ВГ симптоматичної гіпоглікемії та без збільшення маси був отриманий для більшості суб'єктів із семаглутидом 0,5 мг (66%) та 1,0 мг (65%) порівняно з плацебо (19%) із розрахунковим співвідношенням шансів 12,7 [6,57; 24,52] 95% дІ та 12,45 [6,46; 23,99] 95% дІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.

- Цілі втрати маси були досягнуті для більшої кількості пацієнтів із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг у порівнянні з плацебо, і шанси досягти цілей були значно вищими при застосуванні обох доз семаглутиду, порівняно з плацебо.

- Втрата маси щонайменше на 5% була отримана для більшості пацієнтів із семаглутидом 0,5 мг (37%) та 1,0 мг (45%) порівняно з

	<p>плацебо (7%) із розрахунковим співвідношенням шансів 7,9 [3,65; 17,04] 95% дІ та 12,0 [5,53; 26,07] 95% дІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.</p> <p>- Втрата маси щонайменше на 10% була отримана для більшості пацієнтів із семаглутидом 0,5 мг (8%) та 1,0 мг (13%) порівняно з плацебо (2%) із розрахунковим співвідношенням шансів 3,6 [1,09; 11,95] 95% дІ та 6,2 [1,98; 19,61] 95% дІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.</p> <p>- РГПН був значно знижений при застосуванні семаглутиду порівняно з плацебо з РРМЛ -1,96 ммоль / л [-2,49; -1,43] 95% дІ та -1,79 ммоль/л [-2,31; -1,26] 95% дІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.</p> <p>РРМЛ у РГПН у мг/дл становили -35,28 мг/дл [-44,87; -25,70] 95% дІ та -32,17 мг/дл [-41,71; -22,64] 95% дІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.</p> <p>- Ні систолічний, ні діастолічний артеріальний тиск не змінювались суттєво на 30 тижні при застосуванні семаглутиду порівняно з плацебо</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Протягом 30 тижнів лікування семаглутид, як правило, був безпечним і добре переносився, і в цілому безпека та переносимість узгоджувались з іншими GLP-1RA.</p> <p>Небажані явища</p> <p>- Про смертельні події не повідомлялося</p> <p>- У період спостереження під час лікування частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про будь-які небажані явища (НЯ) під час дослідження, була вищою при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, ніж при плацебо, а частота НЯ була вищою при кожній дозі семаглутиду (0,5 мг: 64,1% , 452 явища на 100 пацієнто-років впливу [ПРВ]; 1,0 мг: 56,2%, 328 явищ на 100 ПРВ), ніж у плацебо (53,5%, 275 явищ на 100 ПРВ). Різниця головним чином обумовлена більшою кількістю шлунково-кишкових НЯ, про які повідомлялося при застосуванні семаглутиду, ніж при плацебо.</p> <p>- У всіх 3 групах лікування більше 90% усіх НЯ мали легку або середню ступінь важкості, а 72% суб'єктів дослідження, які повідомляли про НЯ, одужали або одужували наприкінці дослідження.</p> <p>- НЯ, про які повідомляли найчастіше у пацієнтів, які отримували семаглутид, були в межах класу систем органів (КСО) «шлунково-кишкові розлади», тоді як НЯ, про які найчастіше повідомляли у пацієнтів, які отримували плацебо, були в межах КСО «інфекції та інвазії».</p> <p>- Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про СНЯ, була низькою у всіх 3 групах лікування: 10 СНЯ повідомили 7 пацієнтів із групи семаглутиду 0,5 мг, 8 СНЯ повідомили 7 пацієнтів із групи семаглутиду 1,0 мг та 6 СНЯ повідомили 5 пацієнтів із групи плацебо. Не було послідовної закономірності у зареєстрованих СНЯ у всіх групах лікування та ПТ.</p> <p>- Частка пацієнтів з НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, була низькою та подібною для 2 доз семаглутиду, хоча і вища, ніж у плацебо (6%, 5% та 2% із семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг та плацебо відповідно). Ця різниця в лікуванні в основному була пов'язана з шлунково-кишковими НЯ з початком протягом перших ~ 10-12 тижнів, після чого рівень припинення лікування через НЯ був низьким протягом решти періоду лікування без видимої різниці між групами лікування.</p>

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

Гіпоглікемія

- Не повідомлялося про епізоди важкої гіпоглікемії. Не повідомлялося про епізоди «важкої або РГК-підтвердженої симптоматичної гіпоглікемії» при застосуванні семаглутиду, тоді як у двох суб'єктів дослідження, які отримували плацебо, повідомлено про 3 епізоди.

Зони безпеки особливої уваги

- Шлунково-кишкові розлади

- Про шлунково-кишкові розлади були НЯ про які найчастіше повідомляли у цьому дослідженні. Небажані явища, про які повідомляли $\geq 5\%$ пацієнтів в будь-якій групі лікування, були «нудота», «діарея», «блювота», «диспепсія» та «запор» у спадному порядку, про всі з яких повідомлялося з більшою частотою та більша частка пацієнтів з кожною з доз семаглутиду, ніж із плацебо. Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про 3 найбільш частих переважних терміни: «нудота» (20,3%, 23,8% та 7,8% із семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг та плацебо відповідно), «діарея» (12,5%, 10,8% та 2,3 % із семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг та плацебо відповідно) та «блювота» (3,9%, 6,9% та 1,6% із семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг та плацебо відповідно).

- НЯ були в основному легкими або середніми за ступенем тяжкості, і лише 2 пацієнти повідомляли про шлунково-кишкові СНЯ.

- Більшість явищ відбувалися протягом перших 12–14 тижнів лікування, а медіана тривалості шлунково-кишкових НЯ «нудота», «діарея» та «блювота» становила від 1 до 5 днів у всіх 3 групах лікування.

- Жоден із суб'єктів дослідження, які застосовували семаглутид у дозі 0,5 мг та 1,0 мг, які повідомляли про шлунково-кишкові НЯ, не повідомляли про дегідратацію, що призводила до ниркової недостатності, згідно з оцінками НЯ, виявленими в результаті пошуку MedDRA «гостра ниркова недостатність».

- Серцево-судинні розлади

- Три (3) серцево-судинні явища були підтвержені експертним заключенням щодо явищ; 1 суб'єкт дослідження мав «транзиторну ішемічну атаку» (семаглутид 0,5 мг), а інший суб'єкт дослідження мав гострий інфаркт міокарда з наступною коронарною ревазуляризацією (семаглутид 1,0 мг). Усі 3 явища були серйозними і були оцінені як малоймовірно пов'язані з досліджуванним препаратом. Пацієнти одужали після кожного явища, і жодне з них не призвело до передчасного припинення застосування досліджуваного препарату.

- У пацієнтів, які отримували семаглутид у дозі 0,5 мг та 1,0 мг, спостерігалось значне збільшення частоти пульсу від початкового рівня до кінця лікування порівняно з плацебо – 2,9 ударів на хвилину (уд/хв) та 3,0 уд/хв відповідно.

- Більшість (85-88%) вимірювань ЕКГ в обох групах лікування були «нормальними» або «не відповідали нормі без клінічних проявів» на початку та на 30 тижні. Один (1) суб'єкт

дослідження (семаглутид 1,0 мг) мав зміну в оцінці ЕКГ від «нормального значення» до «значення, яке не відповідало нормі, з клінічними проявами», виявленого в кінці лікування.

- Панкреатит

- Жодного явища панкреатиту не було підтверджено експертним заключенням, а також жодного явища не було виявлено за допомогою попередньо визначеного пошуку MedDRA.
- Лікування семаглутидом викликало середнє підвищення рівнів ліпази та амілази, яке було значно вищим, ніж при застосуванні плацебо. Переважна більшість пацієнтів мали активність амілази та ліпази $< 2 \times \text{ВМН}$ (верхню межу норми) протягом усього дослідження, і більшість пацієнтів з активністю ліпази або амілази $\geq 5 \times$ та $\geq 2 \times \text{ВМН}$, відповідно, мали лише поодинокі випадки виходу за межі активності (100% тих, у кого викид значень ліпази та 63% з тих, у кого викид значень амілази). Жоден із 6 пацієнтів з підвищеною активністю ліпази ($\geq 5 \times \text{ВМН}$) та 1 з 8 пацієнтів з підвищеною активністю амілази ($\geq 2 \times \text{ВМН}$) повідомляв про одночасні явища, пов'язані з шлунково-кишковим трактом, гепатобіліарною системою або панкреатитом. Клінічна значимість цих висновків наразі невідома.

- Гепатобіліарні розлади

- Під час пошуку MedDRA було виявлено 4 явища, пов'язані з жовчним міхуром, про які повідомили 4 пацієнти; 3 пацієнти, які застосовували семаглутид 0,5 мг, 1 – семаглутид 1,0 мг і жоден – плацебо. Усі 4 явища були зареєстровані як «жовчнокам'яна хвороба», а 1 було серйозним; пацієнт, який переживав серйозне НЯ, відновився після холецистектомії. Жодне з явищ не призвело до передчасного припинення лікування, а 4 явища почалися приблизно на 12-му тижні. Жоден з 4-х пацієнтів не відзначав швидкої втрати ваги на момент виникнення явища. Загалом, рівень показників функції печінки коливався; 3 пацієнти мали активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) $> 5 \times \text{ВМН}$, тоді як викиду значень загального білірубіну та лужної фосфатази (ЛФ) не виявлено. Середні зміни для всіх 4 параметрів від вихідного рівня були порівнянними між семаглутидом та плацебо.

- Новоутворення

- Загалом 9 явищ у 9 пацієнтів були підтверджені експертним заключенням як новоутворення та загалом, доля пацієнтів, а також рівень випадків підтверджених експертною комісією, з оцінки небажаних явищ (ЕАС), були низькими та порівнянними між 2 дозами семаглутиду; при застосуванні плацебо не повідомлялося про підтверджені експертною комісією явища. Підтверджені ЕАС новоутворення переважно виникали як окремі явища окремих пацієнтів і розподілялись рівномірно щодо типу (тканини або органу походження) та класу (5 доброякісних та 4 злоякісних) у всіх дозах семаглутиду. У 5 з 9 пацієнтів на початку було відповідне попереднє захворювання.

- Захворювання щитовидної залози:
 - Не було підтверджених ЕАС явищ захворювань щитовидної залози, що вимагали тиреоїдектомії, і жодних знахідок щодо новоутворень щитовидної залози.
 - Не було клінічно значущих змін у показниках кальцитоніну протягом усього періоду лікування в межах або між групами лікування.
- Порушення функції нирок:
 - Під час випробування повідомлялося про декілька випадків НЯ, пов'язаних із пошуком MedDRA щодо гострої ниркової недостатності (0, 1 та 4 НЯ з семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг та плацебо, відповідно). Усі ці явища були несерйозними, і жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування.
 - У пацієнтів, які отримували семаглутид, спостерігалось 4% зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) головним чином у пацієнтів з нормальною функцією нирок на вихідному рівні. Клінічна значимість цієї зміни наразі невідома.
 - Не спостерігалось клінічно значущих змін інших ренальних лабораторних показників протягом часу в межах та між групами лікування.
- НЯ, пов'язані з імуногенністю та реакції на місці ін'єкції
 - Під час пошуку MedDRA було виявлено 6 алергічних реакцій, пов'язаних з розладами шкіри та верхніх дихальних шляхів, про які повідомляли 6 пацієнтів (3, 2 та 1 у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та плацебо відповідно). Жодне з явищ не було серйозним, але 1 випадок «кропив'янки» призвів до передчасного припинення лікування.
 - Загалом у 11 випробуваних виявили позитивні результати на антисемаглутидні антитіла, і з них 8 мали антитіла, які перехресно реагували з ендогенним GLP-1. Десять (10) з 11 пацієнтів, які мали позитивні результати щодо наявності антисемаглутидних антитіл, мали рівень антитіл менше 5% В/Т протягом усього дослідження. Жодне з антитіл не мало здатності нейтралізувати семаглутид або природний GLP-1. Наявність антисемаглутидних антитіл не призвело до збільшення рівня HbA_{1c} у цих пацієнтів.
 - Вісім (8) явищ «імунокомплексного захворювання» у 8 пацієнтів (2, 1 та 5 явищ у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та плацебо) були зафіксовані заздалегідь визначеним пошуком MedDRA. Не було явної закономірності щодо типу чи розподілу явищ. Одне (1) явище було серйозним, і жодне з них не призвело до остаточного передчасного припинення випробування препарату.
 - П'ять (5) явищ реакцій на місці ін'єкції у 2 пацієнтів (4 явища із семаглутидом 0,5 мг та 1 явище із плацебо) були зафіксовані заздалегідь визначеним пошуком MedDRA. Усі вони були несерйозними і не призвели до передчасного припинення лікування.

	<p>- Не повідомлялося про будь-які явища в зонах безпеки, пов'язаних з помилками у прийомі ліків, передозуванням та підозрою на передачу інфекційного агента через досліджуваний препарат. Не повідомлялося про відповідні клінічні висновки в межах рідкісних явищ у зоні безпеки.</p> <p>Інші клінічні лабораторні дослідження, фізичний огляд та вагітність</p> <p>- Для біохімічних або гематологічних лабораторних показників, не представлених у зонах безпеки особливої уваги, не спостерігалось жодних клінічно значущих змін.</p> <p>- Клінічно значущих відмінностей у лікуванні у результатах фізичного огляду не спостерігалось.</p> <p>- зареєстровано одну (1) вагітність у групі плацебо; лікування було передчасно припинено, і пацієнтка народила здорове немовля без вроджених аномалій.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>- Ефективність семаглутиду при застосуванні один раз на тиждень у дозах 0,5 мг та 1,0 мг у порівнянні з плацебо оцінювали через 30 тижнів монотерапії у пацієнтів з діабетом 2 типу:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Перевага семаглутиду у зменшенні HbA_{1c} (первинна кінцева точка) та маси тіла (підтверджуюча вторинна кінцева точка) від вихідного рівня до 30 тижня була підтверджена як у дозах 0,5 мг, так і 1,0 мг у порівнянні з плацебо. - Значно вищі шанси на досягнення цілей лікування HbA_{1c} ≤6,5% або <7% та відповіді на втрату ваги ≥ 5% та ≥ 10% були отримані при застосуванні семаглутиду порівняно з плацебо. <p>- Покращення у рівні HbA_{1c} та маси тіла при лікуванні семаглутидом супроводжувалося значними та корисними змінами у параметрах, що стосувалися глікемії, ліпідів крові та втрати ваги, включаючи РГПН, загальний холестерин, Х-ЛПНЦ, ВЖК, ІМТ та обхват талії.</p> <p>- Хоча спостерігалася більша втрата маси при застосуванні дози 1,0 мг порівняно з дозою 0,5 мг, не було явної різниці між 2 дозами семаглутиду при покращенні рівня HbA_{1c}.</p> <p>- Лікування семаглутидом один раз на тиждень 0,5 мг та 1,0 мг добре переносилось в якості монотерапії у пацієнтів із діабетом 2 типу і не було виявлено жодних непередбачених проблем безпеки.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Валдимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Г Ново Нордiск, Данія
3. Виробник	А/Г Ново Нордiск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SUSTAIN 3: Ефективність та безпека семаглутиду один раз на тиждень порівняно з ексенатидом EP 2,0 мг 1 раз на тиждень як доповнення до 1-2 пероральних протидіабетичних препаратів (ППП) у пацієнтів із діабетом 2 типу.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 02 грудня 2013 року Дата завершення: 13 липня 2015 року
8. Країни, де проводилося	138 центрів у 12 країнах, які рандомізували суб'єктів дослідження: Аргентина: 4 центри; Хорватія: 5 центрів; Фінляндія: 5 центрів; Франція: 7 центрів; Німеччина: 7 центрів; Греція: 5 ділянок; Італія: 6

клінічне випробування	центрів; Нідерланди: 8 центрів; Сербія: 5 центрів; Швейцарія: 5 центрів; Великобританія: 6 центрів; та США: 75 центрів.
9. Кількість досліджуваних	Загалом було заплановано рандомізувати 798 суб'єктів дослідження; Було обстежено 1171 суб'єкт дослідження та рандомізовано 813 суб'єктів дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: Порівняти ефект семаглутиду 1,0 мг один раз на тиждень проти ексенатиду EP 2,0 мг один раз на тиждень на контроль глікемії після 56 тижнів лікування.</p> <p>Вторинна мета: Порівняти ефект семаглутиду 1,0 мг один раз на тиждень проти ексенатиду EP 2,0 мг 1 раз на тиждень після 56 тижнів лікування на:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Індукування та підтримку схуднення - Інші параметри ефективності, безпеки та переносимості
11. Дизайн клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> - Це було 56-тижневе рандомізоване, відкрите, активно контрольоване, з паралельними групами, багатонаціональне, багатоцентрове, з двома режимами дозування, дослідження ефективності та безпеки, яке порівнювало застосування один раз на тиждень семаглутиду 1,0 мг з застосуванням один раз на тиждень ексенатиду EP 2,0 мг. Суб'єктами дослідження були дорослі чоловіки та жінки з діагнозом цукровий діабет 2 типу (Д2Т). - Випробування складалося з 2-тижневого періоду скринінгу, 56-тижневого періоду лікування, включаючи 8-тижневий період нарощування дози для пацієнтів, рандомізованих застосовувати семаглутиду 1,0 мг, та 5-тижневий період спостереження. Після скринінгу суб'єкти дослідження, що відповідали вимогам, були рандомізовані у формі 1:1 для лікування підшкірними ін'єкціями один раз на тиждень семаглутидом 1,0 мг або ексенатидом EP 2,0 мг протягом 56 тижнів. Після рандомізації пацієнти, рандомізовані на лікування семаглутидом, дотримувались фіксованого режиму нарощування дози, щоб досягти підтримуючої дози 1,0 мг, яку згодом не слід було змінювати. Суб'єкти дослідження, рандомізовані на лікування ексенатидом EP, повинні були отримувати 2,0 мг протягом усього дослідження. Якщо було необхідно з міркувань безпеки, при підозрі, що це пов'язано з досліджуваним препаратом, лікування могло бути припинено; у таких випадках лікування не слід було відновлювати. Лікування продовжувалось до 14 візиту наприкінці 56 тижня. Наступним візитом через п'ять тижнів після фактичної дати останнього візиту лікування був останній запланований візит для кожного суб'єкта дослідження. - Компанія «Ново Нордск» створила внутрішній комітет з безпеки семаглутиду, що здійснює постійний нагляд за безпекою засліплених показників безпеки. Комітет з безпеки семаглутиду відповідав за загальний нагляд за безпекою клінічного випробування. - Зовнішній Комітет з моніторингу даних (КМД), створений для незалежної перевірки та оцінки незасліплених накопичувальних даних з безпеки з поточного дослідження SS результатів семаглутиду (NN9535-3744), оцінив усі важкі серцево-судинні небажані явища (MACE) у цьому дослідженні.

	- Було створено незалежний експертний комітет щодо зовнішніх явищ (ЕАС), який здійснював постійну експертизу, стандартизацію та оцінку вибраних небажаних явищ. Метою експертизи було послідовно підтверджувати небажані явища незалежними зовнішніми медичними експертами відповідно до стандартизованих критеріїв.
12. Основні критерії включення	Діагноз діабету 2 типу; стабільне лікування діабету 1-2 ППП (метформін ≥ 1500 мг або максимально переносима доза та/або Тіазолідиндіону (ТЗД) та сульфонілсечовини (СС) \geq половини максимальної дози, дозволеної відповідно до національної етикетки), принаймні за 90 днів до скринінгу; HbA_{1c} 7,0-10,5% (53-91 ммоль/моль) (обидва включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Семаглутид розчин для ін'єкцій, 1,34 мг/мл у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл, вводили у дозі 1,0 мг один раз на тиждень в якості підшкірних ін'єкцій в стегно, черевну порожнину або плече в будь-який час доби
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ексенатид ЕР (Бідуреон®; один флакон із 2 мг ексенатиду з пролонгованим вивільненням для ін'єкційної суспензії для підшкірної ін'єкції, один попередньо заповнений шприц зі 0,65 мл розчинника, один роз'єм для флакона та дві ін'єкційні голки (одна запасна)) вводили у дозі 2,0 мг один раз на тиждень у вигляді підшкірних ін'єкцій у стегно, черевну порожнину або плече в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Номери партій (термін придатності): CV180565 (30 вересня 2015 р.) Та 73260 (29 лютого 2016 р.)
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	HbA_{1c} , маса тіла, частка пацієнтів, які досягають $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (≤ 48 ммоль/моль), глюкоза в плазмі натще, систолічний та діастолічний артеріальний тиск та результати опитувальника задоволеності від лікування діабету, про які повідомляють пацієнти (версія статусу; DTSQ); всі критерії оцінювали як зміну від вихідного рівня на 56 тижні.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, що виникли при лікуванні (НЯ, включаючи заздалегідь визначені медичні явища, що становлять особливий інтерес, і які розглядаються незалежним зовнішнім експертним комітетом), епізоди гіпоглікемії, ЧСС та лабораторні показники безпеки.
18. Статистичні методи	Розрахунок статистичної потужності Розрахунок обсягу вибірки базувався на первинній кінцевій точці та підтверджуючій вторинній кінцевій точці. Для первинної кінцевої точки, використовуючи односторонній довірчий інтервал із рівнем довіри 97,5%, межею не меншої ефективності 0,3%, справжньою різницею 0 та припускаючи стандартне відхилення (СВ) 1,1% у зміні HbA_{1c} на 56 тижні 279 суб'єктів дослідження на групу давали б 90% потужності щоб зробити висновок про не меншу ефективність при порівнянні двох методів лікування. Як варіант, якщо справжня різниця на користь семаглутиду становить 0,3%, потужність становить 90%,

щоб зробити висновок про перевагу в зміні HbA_{1c} на 56 тижні з 279 суб'єктами дослідження на групу.

Щоб врахувати очікувану частоту суб'єктів дослідження, які припиняють застосування випробовуваного препарату на 30%, і припускаючи (консервативно), що ці суб'єкти дослідження виключені з популяції аналізу згідно протоколу, 399 суб'єктів дослідження на групу мали бути зараховані. Таким чином, 798 суб'єктів планували рандомізувати. З 40% непроходженням скринінгу 1330 суб'єктів дослідження мали пройти скринінг.

Визначення популяції для аналізу

Як популяція повного аналізу (ППА), так і популяція для аналізу безпеки (ПАБ) включали всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу рандомізованого семаглутиду або ексенатиду EP 2,0 мг. Суб'єкти ППА сприяли оцінці на основі лікування, призначеного при рандомізації. Популяція аналізу згідно протоколу (PP) включала усіх суб'єктів ППА, які не порушили жодного критерію включення, не виконали жодного критерію виключення, мали вимірювання показника HbA_{1c} при скринінгу та/або рандомізації, мали принаймні 23 тижні фактичного застосування та мали щонайменше одне вимірювання показника HbA_{1c} після 23 фактичних тижнів застосування. Суб'єкти з популяції аналізу згідно протоколу внесли свій внесок в аналіз «як ті, що отримали лікування».

Періоди спостережень

У дослідженні: проміжок часу, протягом якого суб'єкт дослідження вважався учасником випробування і де систематично збирали дані. Цей період використовувався для допоміжних аналізів як ефективності, так і безпеки. В ході лікування: Частина періоду спостереження під час дослідження, коли суб'єкта дослідження, як очікувалося, лікували та піддавали випробуванню. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок безпеки, включаючи підтвержені події, ЕКГ та НЯ, включаючи епізоди гіпоглікемії. В ході лікування без препаратів резервної терапії: інформація, яка була зібрана після початку антидіабетичної резервної терапії, була виключена з цього періоду спостереження. Зокрема, цей період включав спостереження, записані на дату першої дози випробовуваного препарату або після неї, і не зафіксовані після настання дати закінчення періоду спостереження під час лікування або початку лікування препаратами резервної терапії. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок ефективності.

Статистичний аналіз

Первинна кінцева точка: зміна від вихідного рівня до 56 тижня у показнику HbA_{1c} . Аналіз базувався на ППА і використовувався як стандартна змішана модель для повторного вимірювання (MMRM); всі вимірювання HbA_{1c} після вихідного рівня, отримані під час усіх запланованих візитів до припинення рандомізованого лікування або до початку резервного лікування, були включені як залежні змінні. Візит, лікування та країна були включені як фіксовані фактори, а вихідний рівень HbA_{1c} як коваріата. Крім того, були включені взаємодія з точки зору візиту по лікуванню, візиту по країні та відвіту по вихідному

рівню HbA_{1c}. Була використана неструктурована матриця коваріації для вимірювань HbA_{1c} в межах того самого пацієнта. Відсутні дані обробляли з припущенням про випадкові відсутні (MAR).

Підтверджуюча вторинна кінцева точка: зміна ваги тіла від вихідного рівня до 56 тижня

Цю кінцеву точку аналізували на тій самій моделі, що і первинну кінцеву точку, але з вихідною масою тіла в якості коваріати.

Гіпотези

Одна гіпотеза про не меншу ефективність та дві гіпотези про перевагу були перевірені ієрархічно:

1. Не менша ефективність зміни рівня HbA_{1c} на 56 тижні для семаглутиду 1,0 мг проти ексенатиду EP 2,0 мг
2. Перевага у зміні показника HbA_{1c} на 56 тижні для семаглутиду 1,0 мг проти ексенатиду EP 2,0 мг
3. Перевага у зміні маси тіла на 56 тижні для семаглутиду 1,0 мг проти ексенатиду EP 2,0 мг

Про не меншу ефективність та перевагу було зроблено висновок, якщо верхня межа двостороннього 95% ДІ для передбачуваної різниці HbA_{1c} на 56 тижні між семаглутидом 1,0 мг та ексенатидом EP 2,0 мг була менше 0,3% та 0% відповідно; межа переваги для зміни маси тіла становила 0 кг.

Аналізи чутливості

Щоб дослідити надійність результатів первинного аналізу, наприклад, по відношенню до відсутніх даних було проведено 6 та 4 аналізи чутливості для первинної та підтверджуючої вторинних кінцевих точок, відповідно.

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності

1. Частка суб'єктів дослідження на 56 тижні, які досягли рівня HbA_{1c} ≤6,5% (≤48 ммоль/моль; ціль лікування Американської асоціації клінічних ендокринологів)
2. Зміна рівня глюкози в плазмі крові натще від вихідного рівня на 56 тижні
3. Зміна систолічного та діастолічного артеріального тиску від вихідного рівня на 56 тижні
4. Зміна у компонентах DTSQ (опитувальника задоволеності від лікування діабету) від вихідного рівня на 56 тижні

Підтримуючу кінцеву точку 1 аналізували за допомогою моделі логістичної регресії, яка включала фактори лікування та країни. Базовий рівень HbA_{1c} був включений у модель як коваріата. Дані про відсутність відповіді на 56 тижні були перераховані з MMRM, який використовувався для первинного аналізу HbA_{1c}. Підтримуючі кінцеві точки 2, 3 і 4 аналізували, використовуючи один і той же тип моделі, як описано для первинної кінцевої точки, але з відповідним вихідним значенням в якості коваріати.

Підтримуючі вторинні кінцеві точки безпеки

Усі кінцеві точки безпеки були узагальнені та проаналізовані за допомогою ПАБ.

Небажані явища, що виникли при лікуванні, були узагальнені описово. Попередньо визначені сфери безпеки, що представляють інтерес, оцінювались окремо на основі зовнішньої події, визначеної у вибраних випадках, та на основі заздалегідь визначених пошуків MedDRA серед усіх повідомлених небажаних явищ. Сфери безпеки, що представляють інтерес, визначені відділом загальної безпеки компанії Ново Нордиск А/С. Епізоди гіпоглікемії класифікували відповідно до класифікації компанії Ново Нордиск А/С та класифікації гіпоглікемії ADA.

Кінцеві точки гіпоглікемічних епізодів аналізували окремо, використовуючи негативну біноміальну регресійну модель, яка включала фактори лікування та країну як фіксовані фактори та вихідне значення HbA_{1c} як коваріату. Частоту пульсу аналізували окремо за допомогою того самого типу аналізу, що і для первинної кінцевої точки, але зі значенням частоти пульсу на вихідному рівні як коваріати. Усі лабораторні дослідження були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики з використанням ПАБ.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Загальна кількість суб'єктів дослідження	404	405	809
	Стать, N (% загальної кількості суб'єктів дослідження)			
	Жінки	185 (45,8)	177 (43,7)	362 (44,7)
	Чоловіки	219 (54,2)	228 (56,3)	447 (55,3)
	Вікова група, N (% загальної кількості суб'єктів дослідження)			
	18-64 років	316 (78,2)	298 (73,6)	614 (75,9)
	65-74 років	78 (19,3)	90 (22,2)	168 (20,8)
	75-84 років	10 (2,5)	17 (4,2)	27 (3,3)
	Раса, N (% загальної кількості суб'єктів дослідження)			
	Представники білої раси	341 (84,4)	338 (83,5)	679 (83,9)
	Представники негроїдної раси або афро-американці	29 (6,9)	30 (7,4)	58 (7,2)
	Монголоїдна	8 (2,0)	6 (1,5)	14 (1,7)
	Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	2 (0,5)	1 (0,2)	3 (0,4)
	Корінні гавайці чи інші жителі тихоокеанських островів	0 (0,0)	2 (0,5)	2 (0,2)
	Інші	3 (0,7)	5 (1,2)	8 (1,0)
	ND	22 (5,4)	23 (5,7)	45 (5,6)
	Функція нирок, N (% загальної кількості суб'єктів дослідження)			
	Нормальна	249 (61,6)	269 (66,4)	518 (64,0)
	Незначне порушення функції нирок	154 (38,1)	136 (33,6)	290 (35,8)
	Покірне порушення функції нирок	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Важка ниркова недостатність	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Термінальна стадія ниркової недостатності	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
ND	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)	
Вік, середнє (СВ), років	56,4 (10,3)	56,7 (11,1)	56,6 (10,7)	
Маса тіла, середнє (СВ), кг	96,21 (22,50)	95,37 (20,46)	95,79 (21,49)	
Індекс маси тіла, середнє (СВ), кг/м ²	33,97 (7,23)	33,57 (6,23)	33,76 (6,75)	
Обхват талії, середнє (СВ), см	111,3 (15,01)	111,0 (14,09)	111,2 (14,55)	
HbA _{1c} , середнє (СВ), %	8,36 (0,95)	8,33 (0,95)	8,35 (0,93)	
Рівень глюкози в плазмі натще, середнє (СВ), ммоль/л	10,57 (2,67)	10,40 (2,74)	10,49 (2,70)	
Рівень глюкози в плазмі натще, середнє (СВ), мг/дл	190,5 (48,06)	187,5 (49,41)	189,0 (48,74)	
Тривалість діабету, середнє (СВ), років	9,02 (5,95)	9,40 (6,71)	9,21 (6,34)	

Скорочення: ДН = немає даних; N: Кількість суб'єктів дослідження, СВ: стандартне відхилення; сема = семаглутид

20. Результати ефективності

Підтверджено перевагу семаглутиду 1,0 мг у порівнянні з ексенатидом EP 2,0 мг щодо зміни показників HbA_{1c} та маси тіла від вихідного рівня до 56 тижня. Крім того, покращення кількох підтримуючих вторинних кінцевих точок було значно більшим при застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з ексенатидом EP 2,0 мг.

Первинна кінцева точка - зміна у HbA_{1c}
 Семаглутид 1,0 мг (-1,54%-балів) перевершував ексенатид EP 2,0 мг (-0,92%-балів) щодо зміни показників HbA_{1c} від вихідного рівня на 56 тижні; розрахункова різниця в лікуванні становила -0,62%-балів [-0,80; -0,44]95% ДІ.

	<p>Підтверджуюча вторинна кінцева точка – зміна у масі тіла Семаглутид 1,0 мг (-5,59 кг (-5,93%)) перевершував ексенатид EP 2,0 мг (-1,85 кг (-1,79%)) щодо зміни маси тіла на 56 тижні від вихідного рівня; розрахункова різниця в лікуванні становила -3,78 кг [-4,58; -2,98]^{95% ді} (-4,19% [-5,02; 3,36]^{95% ді}).</p> <p>Як для первинної, так і для підтверджуючої вторинної кінцевої точки, робастність результатів первинного аналізу, що базується на MMRM, була підтверджена всіма аналізами чутливості, які всі повернули значні оціночні відмінності в методах лікування.</p> <p>Основні підтримуючі вторинні кінцеві точки ефективності (тиждень 56)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Цілі лікування $\leq 6,5\%$ (≤ 45 ммоль/моль) рівнів HbA_{1c} ААСЕ було досягнуто у 47,0% та 22,0% пацієнтів із застосуванням семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно. Розрахункові шанси на досягнення цілі були значно вищими при застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з ексенатидом EP 2,0 мг; розрахунковий коефіцієнт шансів на лікування становив 3,73 [2,66; 5,23]^{95% ді}. - Рівень глюкози в плазмі натще зменшився на 2,8 та 2,0 ммоль/л (51,2 та 36,1 мг/дл) при застосуванні семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно; зменшення було значно більшим у групі семаглутиду 1,0 мг, ніж у групі ексенатиду EP 2,0 мг з розрахунковою різницею в лікуванні -0,84 ммоль/л [-1,21; -0,47]^{95% ді} (-15,12 мг/дл [-21,78; -8,46]^{95% ді}). - Систолічний артеріальний тиск знизився на 4,60 мм рт.ст. та 2,23 мм рт.ст. при застосуванні семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно; зниження було значно більшим при застосуванні семаглутиду 1,0 мг та розрахункова різниця в лікуванні -2,37 мм рт.ст. [-4,29; -0,45]^{95% ді}. - Діастолічний артеріальний тиск знизився на 1,0 та 0,10 мм рт.ст. при застосуванні семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно; зниження не суттєво відрізнялося між групами з розрахунковою різницею в лікуванні -0,90 мм рт.ст. [-2,16; 0,36]^{95% ді}. - Усі показники опитувальника DTSQ покращились на 56 тижні із застосуванням семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг; більшість покращень були значно більшими при застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з ексенатидом EP 2,0 мг, включаючи підсумковий бал показника «задоволеності лікуванням», який покращився відповідно на 4,98 та 3,96 бала, з розрахунковою різницею в лікуванні 1,02 [0,28; 1,76]^{95% ді}.
21. Результати безпеки	<p>Семаглутид 1,0 мг та ексенатид EP 2,0 мг зазвичай добре переносились протягом 56 тижнів лікування, а профілі безпеки були порівнянні з профілями інших GLP-1RA.</p> <p>Загальний профіль НЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про НЯ, та частота виникнення явищ були однаковими між групами лікування семаглутидом 1,0 мг (75,0% та 374,7 на 100 ПРВ (пацієнто-років впливу) та ексенатидом EP 2,0 мг (76,3% та 370,4 на 100 ПРВ). - В обох групах більшість НЯ були легкого або середнього ступеня тяжкості; 3,5% та 3,0% НЯ у групі семаглутиду 1,0 мг та у групі

ексенатиду EP 2,0 мг відповідно були важкими. Повідомлялося, що більшість НЯ були «вилікуваними» (> 80% у кожній групі лікування).

- НЯ, про які повідомлялося найчастіше, були ШКНЯ (КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту») із застосуванням як семаглутиду 1,0 мг, так і ексенатиду EP 2,0 мг (41,8% та 33,3% пацієнтів відповідно) Загалом, ШКНЯ були тимчасовими та легкого або середнього ступеня тяжкості.
- Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про СНЯ, була більшою при застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з ексенатидом EP 2,0 мг (9,4% та 5,9% пацієнтів відповідно); різниця була зумовлена різницею між типами явищ, включаючи шлунково-кишкові СНЯ та новоутворення.
- Під час клінічного дослідження було зареєстровано два летальні випадки, обидва із застосуванням семаглутиду 1,0 мг; обидві смерті були підтверджені як несерцево-судинні. Супутні явища були визнані злоякісними новоутвореннями.
- Частка пацієнтів з НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, становила 9,4% та 7,2% у групах семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно; різниця між групами в основному пояснювалася більшою часткою пацієнтів з ШКНЯ, що призвело до передчасного припинення лікування семаглутидом 1,0 мг, ніж ексенатидом EP 2,0 мг (див. нижче).

Епізоди гіпоглікемії

- При застосуванні семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно було 41 та 46 важких або РГК-підтверджених симптоматичних епізодів гіпоглікемії. В обох групах про більшість із цих епізодів (35 (85%) та 45 (98%) епізодів відповідно) та про епізоди у класифікаціях ADA повідомляли суб'єкти дослідження, які отримували фонову терапію СС.
- Оціночний показник важких або РГК-підтверджених епізодів гіпоглікемії, що виникли під час лікування статистично значимо не відрізнявся між двома групами лікування (співвідношення оціночних показників 0,90 [0,47; 1,72] _{95% дІ}).
- Розрахункові шанси на виникнення важких або РГК-підтверджених епізодів гіпоглікемії статистично значимо не відрізнялись між групами (оцінене співвідношення шансів на лікування 1,07 [0,63; 1,82] _{95% дІ}).

Зони безпеки особливої уваги

Шлунково-кишкові розлади

- ШКНЯ (КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту») були НЯ про які найчастіше повідомляли; ШКНЯ, про які повідомляли $\geq 5\%$ суб'єктів дослідження в будь-якій групі лікування, були такими НЯ як «нудота», «діарея», «блювота», «запор» та «диспепсія», про всі з яких повідомляла більша частка пацієнтів у групі семаглутиду 1,0 мг (6,4% до 22,3% випробовуваних) порівняно з групою ексенатиду EP 2,0 мг (5,2% до 11,9% випробовуваних).
- В обох групах лікування більшість ШКНЯ були несерйозними, а більшість мали легкий або середній ступінь тяжкості. При застосуванні семаглутиду 1,0 мг було зареєстровано 7 шлунково-кишкових СНЯ (включаючи 3 підозри на випадки панкреатиту, з яких 1 підтверджено

	<p>експертним рішенням про явище) порівняно з 3у групі ексенатиду EP 2,0 мг.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Загалом, ШКНЯ були тимчасовими і в основному повідомлялися протягом перших 12 тижнів лікування. Жоден суб'єкт дослідження не припинив лікування передчасно через ШКНЯ приблизно після 30 тижня. <p>Серцево-судинні розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> - У групах лікування семаглутидом 1,0 мг та ексенатидом EP 2,0 мг відповідно 4 та 5 серцево-судинних НЯ були підтвержені експертним заключенням про явища. - На 56-му тижні частота пульсу зросла порівняно з вихідним показником як у групі семаглутиду 1,0 мг, так і у групі ексенатиду EP 2,0 мг (2,11 та 1,08 уд/хв відповідно); однак збільшення значуще не відрізнялося між двома групами з розрахунковою різницею в методах лікування (PPML) 1,03 уд/хв [-0,19; 2,25]_{95%} дп. - Частка пацієнтів з показниками ЕКГ, які не відповідали нормі, була низькою в обох групах лікування, і не було виявлено відповідних відмінностей між групами для будь-якої конкретної категорії аномалій ЕКГ. <p>Панкреатит</p> <ul style="list-style-type: none"> - При застосуванні семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно 2 та 3 випадки підозри на панкреатит були підтвержені як «гострий панкреатит легкого ступеня» за експертним рішенням щодо явища; усі 5 явищ були зареєстровані як «виліковні». - На 56-му тижні середні рівні амілази та ліпази підвищилися як при застосуванні семаглутиду 1,0 мг (19% та 29% відповідно), так і ексенатиду EP 2,0 мг (15% та 32%); підвищення статистично значуще не відрізнялося між двома групами лікування. - Кількість суб'єктів дослідження з рівнями амілази та ліпази > 2x та > 5x ВМН відповідно, принаймні один раз під час дослідження була низькою та порівнянною між групами, у тому числі на 56 тижні. <p>Гепатобіліарні розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> - При застосуванні семаглутиду 1,0 мг було виявлено 8 НЯ «порушення зі сторони жовчного міхура» порівняно з 5 НЯ з ексенатидом EP 2,0 мг; по 1 явищу в кожній групі було СНЯ. Жодне з явищ не призвело до передчасного припинення лікування. Усі явища були одиночними явищами на пацієнта; більшість з них були НЯ «жовчнокам'яної хвороби». - Під час випробовування не спостерігалось випадків, що відповідають біохімічному визначенню закону Хай. - У невеликої кількості випробовуваних (1-2 у кожній групі) спостерігались рівні АЛТ та АСТ > 5xВМН принаймні один раз під час дослідження; такі випадки були поодинокими випадками, і всі ці суб'єкти дослідження завершили його на досліджуваному препараті. <p>Новоутворення</p> <ul style="list-style-type: none"> - При застосуванні семаглутиду 1,0 мг 17 явищ у 15 суб'єктів дослідження порівняно з 10 явищами у 10 суб'єктів дослідження у групі ексенатиду EP 2,0 мг були підтвержені експертним рішенням
--	---

про явища як новоутворення; 9 та 2 новоутворень, відповідно, були класифіковані як злоякісні. Один випадок гіперплазії с-клітин, пов'язаного з малоінвазивною фолікулярною карциномою, був підтверджений при застосуванні семаглутиду 1,0 мг. Випадків медулярного раку щитовидної залози не зафіксовано.

- Серед усіх зареєстрованих новоутворень (26 у групі семаглутиду 1,0 мг та 22 у групі ексенатиду EP 2,0 мг) не було виявлено скупчення у певних органах.

- Два з підтверджених новоутворень у групі семаглутиду 1,0 мг закінчились летальним результатом:

- «Гепатоцелюлярна карцинома» у 50-річної жінки

- «Інвазивна долькова карцинома молочної залози» у 62-річної жінки

Захворювання щитовидної залози

- При застосуванні семаглутиду 1,0 мг було зареєстровано 9 НЯ при захворюваннях щитовидної залози порівняно з 3 такими НЯ у групі ексенатиду EP 2,0 мг.

- Середній рівень кальцитоніну не змінився статистично значуще від вихідного рівня в обох групах лікування.

- У 8 суб'єктів дослідження (5 у групі семаглутиду 1,0 мг та 3 у групі ексенатиду EP 2,0 мг) рівні кальцитоніну були > 20 нг/л принаймні один раз під час дослідження; у 6 з цих 8 пацієнтів рівні були > 20 нг/л на вихідному рівні. На 56-му тижні частка пацієнтів із кальцитоніном > 20 нг/л була низькою як у групі семаглутиду 1,0 мг (1,0%), так і у групі ексенатиду EP 2,0 мг (0,25%).

Порушення функції нирок

- Загалом повідомлено про 10 НЯ, пов'язаних з гострою нирковою недостатністю, при застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з 3 у групі ексенатиду EP 2,0 мг; жоден з них не був СНЯ. Усі явища були одиночними явищами на пацієнта. Одне з явищ із застосуванням семаглутиду 1,0 мг призвело до передчасного припинення лікування («ниркова недостатність», тимчасово пов'язана з ШКНЯ «діареї»).

- Ниркова функція, оцінена за допомогою рШКФ, знизилась на 56-му тижні на 6% та 5% із застосуванням семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно.

- Жоден пацієнт жодної групи лікування не мав рівня креатиніну > 3-кратного вихідного значення у будь-який час протягом дослідження.

- Не було знайдено відповідних відмінностей між двома групами лікування або всередині них за всіма параметрами аналізу сечі, а кількість НЯ, пов'язаних з аналізом сечі, була низькою і не відрізнялася між цими двома групами.

НЯ, пов'язані з імуногенністю та реакції на місці ін'єкції

- Загалом було зареєстровано 23 (5,2% пацієнтів) та 33 (4,4% пацієнтів) неінфекційні захворювання, пов'язані з алергічною реакцією, при застосуванні семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно; жодне з них не було СНЯ, але 3 та 4 НЯ призвели до передчасного припинення лікування.

- Частка пацієнтів, з позитивними результатами на антисемаглутидні антитіла, була низькою протягом усього дослідження; на 61 тижні жоден суб'єкт дослідження не мав антисемаглутидних антитіл, які б

	<p>були нейтралізуючими до ендогенного GLP-1 або семаглутиду. Частка пацієнтів з антиексенатидними антитілами зросла з 5,5% на 0 тижні до 83,7% та 68,9% на 16 та 61 тижнях відповідно; на 61 тижні у 1 досліджуваного пацієнта не було нейтралізуючих антитіл до ендогенного GLP-1, тоді як 15,4% пацієнтів з групи ексенатиду EP 2,0 мг мали <i>in vitro</i> нейтралізуючі антитіла до ексенатиду.</p> <ul style="list-style-type: none"> - При застосуванні семаглутиду 1,0 мг повідомлялося про 4 НЯ, пов'язаних із імуннокомплексними захворюваннями, порівняно з 1 НЯ щодо ексенатиду EP 2,0 мг; жодне з них не було СНЯ і жодне не призвело до передчасного припинення лікування. - Повідомлялося про НЯ, пов'язані з місцем ін'єкції, не так часто у групі семаглутиду 1,0 мг, як у групі ексенатиду EP 2,0 мг (1,2% та 22,0% пацієнтів, відповідно). Явища у групі ексенатиду EP 2,0 мг включали часті НЯ «вузлика в місці ін'єкції» (55 явищ у 12,1% пацієнтів). <p>Інші сфери безпеки, що представляють інтерес</p> <ul style="list-style-type: none"> - Не було виявлено відповідних відмінностей в межах або між двома групами лікування щодо інших областей безпеки, що представляють інтерес (помилки у прийомі ліків, підозра щодо передачі інфекційного агента через досліджуваний препарат, передозування та рідкісні явища) <p>Інші клінічні лабораторні дослідження, фізичний огляд та вагітність</p> <ul style="list-style-type: none"> - Жодних клінічно значущих відмінностей в межах або між групами лікування не спостерігалось щодо біохімічних та гематологічних лабораторних показників або при фізичному обстеженні. - в ході дослідження було зареєстровано одну вагітність (група ексенатиду EP 2,0 мг); пацієнтка передчасно припинила застосування досліджуваного препарату і згодом зробила плановий аборт.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Підводячи підсумки результати цього випробування підтвердили переважні ефекти семаглутиду 1,0 мг проти ексенатиду EP 2,0 мг щодо контролю глікемії та маси тіла:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Семаглутид 1,0 мг переважав ексенатид EP 2,0 мг щодо зміни показника HbA_{1c} та маси тіла від вихідного рівня після 56 тижнів лікування - Покращення множинних вторинних кінцевих точок ефективності були статистично достовірно більшими при застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з ексенатидом EP 2,0 мг - Лікування семаглутидом 1,0 мг та ексенатидом EP 2,0 мг загалом добре переносилось, і загальний профіль безпеки не відрізнявся між двома групами лікування.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

**ЗВІТ
 про клінічне випробування № 6**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпик/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордиск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордиск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	SUSTAIN 4: Ефективність та безпека семаглутиду один раз на тиждень проти інсуліну гларгіну один раз на день, як додавання до метформіну з сульфонілсечовиною або без неї у пацієнтів із діабетом 2 типу, які раніше не отримували інсулін.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 04 серпня 2014 року Дата завершення: 03 вересня 2015 року
8. Країни, де проводилося	196 центрів у 14 країнах, які рандомізували суб'єктів дослідження: Аргентина: 3 центри; Хорватія: 3 центри; Франція: 5 центрів; Німеччина: 11 центрів; Індія: 12 центрів; Македонія: 3 центри;

клінічне випробування	Мексика: 3 центри; Нідерланди: 3 центри; Румунія: 5 центрів; Словаччина: 5 центрів; Словенія: 3 центри; Південна Африка: 4 центри; Великобританія: 13 центрів; США: 123 центри.
9. Кількість досліджуваних	Загалом було заплановано рандомізувати 1047 суб'єктів дослідження; Було обстежено 1610 суб'єктів дослідження та рандомізовано 1089 суб'єктів дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Порівняти ефект дозування один раз на тиждень двох рівнів дози семаглутиду проти інсуліну гларгіну один раз на добу на контроль глікемії після 30 тижнів лікування у пацієнтів із діабетом 2 типу, які раніше не отримували інсулін. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Порівняти ефекти дозування один раз на тиждень двох рівнів дози семаглутиду проти інсуліну гларгіну один раз на добу після 30 тижнів лікування на: - Індукування та підтримку схуднення - Інші параметри ефективності, безпеки, переносимості та результатів, про які повідомляє пацієнт
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване, відкрите, активно контрольоване, з паралельними групами, багатоцентрове, багатонаціональне з трьома режимами дозування дослідження, що порівнювало дві дози семаглутиду (0,5 мг та 1,0 мг) один раз на тиждень проти інсуліну гларгіну один раз на день. Суб'єктами дослідження були дорослі чоловіки та жінки з діагнозом цукровий діабет 2 типу (Д2Т).</p> <p>Випробування складалося з 2-тижневого періоду скринінгу, наступного 30-тижневого рандомізованого періоду лікування та подальшого візиту через 5 тижнів після фактичної дати останнього візиту лікування. Після скринінгового візиту суб'єкти дослідження, що відповідали вимогам, відвідували рандомізаційний візит і були рандомізовані 1:1:1 для лікування або семаглутидом 0,5 мг, або семаглутидом 1,0 мг один раз на тиждень, або інсуліном гларгіном один раз на день протягом 30 тижнів. Після рандомізації пацієнти, рандомізовані на лікування семаглутидом, дотримувались фіксованого збільшення дози.</p> <p>Підтримуюча доза 0,5 мг повинна бути досягнута через 4 дози (4 тижні) семаглутиду 0,25 мг. Підтримуюча доза 1,0 мг повинна була бути досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг, а потім 4 дози (4 тижні) 0,5 мг семаглутиду. Після досягнення підтримуючої дози дозу не можна було змінювати протягом решти періоду дослідження. Суб'єкти дослідження, які приймали інсулін гларгін, мали починати з 10 МО у вигляді підшкірної ін'єкції при введенні один раз на добу. Час застосування був на розсуд пацієнта, але повинен був бути однаковим щодня. Протягом періоду лікування дослідник повинен титрувати дозу інсуліну, виходячи з найнижчого значення одномоментного рівня глюкози в плазмі крові виміряного пацієнтом натще т за 3 дні до обох візитів та телефонних контактів. Інсулін гларгін можна титрувати між візитами на розсуд дослідника. Зверніть увагу, що для інсуліну гларгіну одиницею є О. Однак для аналізу дози інсуліну О та МО в цьому документі не розмежовуються. У разі необхідності з міркувань безпеки, при підозрі на виникнення НЯ через досліджуваний препарат, лікування слід було припинити і не починати повторно. Лікування</p>

	<p>продовжували до візиту 16 в кінці 30-го тижня. Наступний контрольний візит, який відбувся через п'ять тижнів після фактичної дати останнього візиту, був останнім запланованим візитом для кожного суб'єкта дослідження. Компанія «Ново Нордіск» створила внутрішній комітет з безпеки семаглутиду, що здійснює постійний нагляд за безпекою засліплених показників безпеки. Комітет з безпеки семаглутиду відповідав за загальний нагляд за безпекою клінічного випробування. Зовнішній Комітет з моніторингу даних (КМД), створений для незалежної перевірки та оцінки незасліплених накопичувальних даних з безпеки з поточного дослідження СС результатів семаглутиду (NN9535-3744), оцінював усі важкі серцево-судинні небажані явища (МАСЕ) у цьому дослідженні. Було створено незалежний експертний комітет щодо зовнішніх явищ (ЕАС), який здійснював постійну експертизу, стандартизацію та оцінку вибраних небажаних явищ. Метою експертизи було послідовно підтверджувати небажані явища незалежними зовнішніми медичними експертами відповідно до стандартизованих критеріїв.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення: чоловіки чи жінки від 18 років на момент підписання інформованої згоди, діагноз Д2Т, стабільне лікування діабету метформіном або метформіном та сульфонілсечовою (СС) (метформін ≥ 1500 мг або максимально переносима доза та СС \geq половина максимально дозволеної дози відповідно до національної етикетки) принаймні за 90 днів до скринінгу, HbA_{1c} 7,0 - 10,0% (53 - 86 ммоль/моль) (обидва включно)</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид розчин для ін'єкцій, 1,34 мг/мл у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл, вводили у дозах 0,5 мг або 1,0 мг один раз на тиждень в якості підшкірних ін'єкцій у стегно, черевну порожнину або плече в будь-який час доби незалежно від прийому їжі. Номери партій семаглутиду (термін придатності): CV40235 (21 лютого 2016 року), DV40009 (10 квітня 2016 року) та DV40092 (07 травня 2016 року).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Інсулін гларгін (Лантус®) розчин для ін'єкцій, 100 МО/мл у попередньо заповненій шприц-ручці SoloStar®, ємністю 3 мл вводили, починаючи з дози 10 МО один раз на день шляхом підшкірних ін'єкцій у стегно, черевну порожнину або плече в будь-який час доби незалежно від прийому їжі. Номери партій інсуліну гларгіну (термін придатності): 3F205A (31 січня 2016 року), 3F256A (29 лютого 2016 року), 4F720A (30 вересня 2016 року) та 4F266A (17 лютого 2017 року). Зверніть увагу, що для інсуліну гларгіну одиницею є О. Однак для аналізу дози інсуліну О та МО в цьому документі не розмежовуються.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>HbA_{1c}, маса тіла, глюкоза в плазмі натще, систолічний та діастолічний артеріальний тиск та результати опитувальника задоволеності від лікування діабету, про які повідомляють пацієнти (SF-36v2, DTSQ)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища, що виникли при лікуванні (НЯ, включаючи задалегідь визначені медичні явища, що становлять особливий інтерес, і які розглядаються незалежним зовнішнім експертним</p>

	комітетом), епізоди гіпоглікемії, ЧСС та лабораторні показники безпеки.
18. Статистичні методи	<p>Розрахунок статистичної потужності</p> <p>Розрахунок обсягу вибірки базувався на первинній кінцевій точці та підтверджуючій вторинній кінцевій точці. Тести на гіпотези вважались незалежними, і для кожної з гіпотез розрахунок потужності базувався на статистичних даних за припущень однобічного тесту розміром 2,5%. Використовуючи межу не меншої ефективності 0,3%, і припускаючи справжню різницю HbA_{1c} (семаглутид мінус інсулін гларгін) 0% і стандартне відхилення (СВ) 1,1%, загалом 279 суб'єктів дослідження на групу в популяції аналізу згідно протоколу давали б 90% граничної потужності, щоб зробити висновок про не меншу ефективність HbA_{1c} для порівняння дози семаглутиду та інсуліну гларгіну. Припускаючи однаковий ефект HbA_{1c} для двох рівнів дози семаглутиду, загальна потужність одночасно продемонструвати не меншу ефективність HbA_{1c} для двох рівнів дози семаглутиду в порівнянні з інсуліном гларгіном і перевага маси тіла для семаглутиду 1,0 мг проти популяції аналізу згідно протоколу становила 80%. Загалом, 1047 суб'єктів дослідження мали бути рандомізовані у форматі 1:1:1 (349 суб'єктів дослідження на одну групу). Якщо припустити, що 20% суб'єктів дослідження припиняють рандомізоване лікування, і надалі, припускаючи, що ці суб'єкти дослідження виключаються з популяції аналізу згідно протоколу, 279 суб'єктів дослідження у кожній групі повинні були бути включені в популяцію аналізу згідно протоколу.</p> <p>Визначення популяції для аналізу</p> <p>Як популяція повного аналізу (ППА), так і популяція для аналізу безпеки (ПАБ) включали всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу рандомізованого семаглутиду або інсуліну гларгіну. Суб'єкти ППА сприяли оцінці на основі лікування, призначеного при рандомізації. Популяція аналізу згідно протоколу (РР) включала усіх суб'єктів ППА, які не порушили жодного критерію включення, не виконали жодного критерію виключення, мали вимірювання показника HbA_{1c} при скринінгу та/або рандомізації, мали принаймні 23 тижні фактичного застосування та мали щонайменше одне вимірювання показника HbA_{1c} після 23 фактичних тижнів застосування. Суб'єкти з популяції аналізу згідно протоколу внесли свій внесок в аналіз «як ті, що отримали лікування». Порушення критеріїв включення та виконання критеріїв виключення оцінювали на основі інформації, наявної у формі критеріїв включення та виключення, відповідно. Якщо суб'єкт дослідження порушив більше одного з вищезазначених критеріїв для популяції аналізу згідно протоколу, лише один був вказаний як причина виключення у списку суб'єктів дослідження, виключених із популяції аналізу згідно протоколу, хоча всі п'ять критеріїв оцінювались.</p> <p>Періоди спостережень</p> <p>У дослідженні: проміжок часу, протягом якого суб'єкт дослідження після рандомізації вважався учасником випробування і де</p>

систематично збирали дані. Цей період використовувався для допоміжних аналізів як ефективності, так і безпеки.

В ході лікування: Частина періоду спостереження під час дослідження, коли суб'єкта дослідження, як очікувалося, лікували та піддавали випробуванню. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок безпеки, включаючи підтвержені явища, ЕКГ та НЯ, включаючи епізоди гіпоглікемії.

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

Статистичний аналіз

Первинна кінцева точка: зміна у показнику HbA_{1c} від вихідного рівня до 30 тижня

Аналіз базувався на ППА з використанням спостережуваних даних від «лікування» без періоду рятувального спостереження. Первинна кінцева точка була проаналізована за допомогою змішаної моделі для повторного вимірювання. Всі вимірювання HbA_{1c} після вихідного рівня, отримані під час усіх запланованих візитів до припинення рандомізованого лікування або до початку резервного лікування, були включені як залежні змінні. Незалежними ефектами, включеними в модель, були лікування, країна та ПППІ, застосовні до клінічного випробування, при скринінгу (метформін або метформін та СС) в якості фіксованих факторів та HbA_{1c} вихідного рівня в якості коваріати, усі вкладені в рамках візиту. Крім того, були включені ефекти взаємодії «візит - лікування», «візит - країна», «візит - ПППІ, застосовний до клінічного випробування» під час скринінгу та «візит - HbA_{1c} вихідного рівня». Була використана неструктурована коваріаційна матриця для вимірювань HbA_{1c} в межах того самого пацієнта. Відсутні дані вважалися випадковими відсутніми (MAR).

Підтверджуюча вторинна кінцева точка: зміна ваги тіла від вихідного рівня до 30 тижня

Цю кінцеву точку аналізували на тій самій моделі, що і первинну кінцеву точку, але з вихідною масою тіла в якості коваріати.

Гіпотези

З метою збереження загальної помилки типу 1 дослідження не меншої ефективності та переваги при лікуванні кожною дозою семаглутиду проти інсуліну гларгіну через 30 тижнів проводили ієрархічно:

- Не менша ефективність у зміні HbA_{1c} для семаглутиду 1,0 мг проти інсуліну гларгіну
- Перевага у зміні маси тіла для семаглутиду 1,0 мг проти інсуліну гларгіну

- Не менша ефективність у зміні HbA_{1c} для семаглутиду 0,5 мг проти інсуліну гларгіну
- Перевага у зміні HbA_{1c} для семаглутиду 1,0 мг проти інсуліну гларгіну
- Перевага у зміні маси тіла для семаглутиду 0,5 мг проти інсуліну гларгіну
- Перевага у зміні HbA_{1c} для семаглутиду 0,5 мг проти інсуліну гларгіну

Про не меншу ефективність було зроблено висновок, якщо верхня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу для передбачуваної різниці HbA_{1c} між семаглутидом та інсуліном гларгіном становила менше 0,3%. Перевага або для зміни HbA_{1c}, або для зміни маси тіла визначалась, якщо верхня межа двостороннього 95% -ного довірчого інтервалу для розрахункової різниці нижче відповідно 0% або 0 кг.

Аналізи чутливості

Щоб дослідити робастність результатів первинного аналізу, наприклад, по відношенню до відсутніх даних було проведено 6 та 4 аналізи чутливості для первинної та підтверджуючих вторинних кінцевих точок, відповідно.

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності

1. Частка суб'єктів дослідження на 30 тижні, які досягли рівня HbA_{1c} ≤6,5% (≤48 ммоль/моль; ціль лікування Американської асоціації клінічних ендокринологів)
2. Зміна рівня глюкози в плазмі крові натще від вихідного рівня на 30 тижні
3. Зміна систолічного та діастолічного артеріального тиску від вихідного рівня на 30 тижні
4. Зміна в SF-36v2 від вихідного рівня на 30 тижні
5. Зміна у компонентах DTSQ (опитувальника задоволеності від лікування діабету) від вихідного рівня на 30 тижні

Усі кінцеві точки ефективності були узагальнені та оцінені за допомогою ППА. Підтримуючу кінцеву точку 1 аналізували за допомогою моделі логістичної регресії, яка включала фактори лікування, країну та ППП, застосовний до клінічного випробування при скринінгу. Підтримуючі кінцеві точки 2, 3, 4 та 5 аналізували, використовуючи той самий тип моделі, що описаний для первинної кінцевої точки, але з відповідним вихідним значенням в якості коваріати.

Підтримуючі вторинні кінцеві точки безпеки

Усі кінцеві точки безпеки були узагальнені та проаналізовані за допомогою ПАБ.

Небажані явища, що виникли при лікуванні, були узагальнені описово. Попередньо визначені сфери безпеки, що представляють інтерес, оцінювались на основі експертної оцінки зовнішніх подій у вибраних випадках та заздалегідь визначених термінів пошуку MedDRA. Сфери безпеки, що представляють інтерес, визначені відділом загальної безпеки компанії Ново Нордиск А/С. Епізоди гіпоглікемії класифікували відповідно до класифікації компанії Ново Нордиск А/С

	<p>та класифікації гіпоглікемії ADA. Епізоди гіпоглікемії протягом 30 тижнів лікування аналізували, використовуючи негативну біноміальну регресійну модель з функцією логарифмічного зв'язку та логарифмом часового періоду, від рандомізації та до моменту часу, коли виникнення епізоду гіпоглікемії вважалося таким, яке виникло при лікуванні, як зміщення. Модель включала фактори для лікування, країну та та ППП, застосовний до клінічного випробування при скринінгу як фіксовані фактори та вихідний рівень HbA_{1c} як коваріату. Частоту пульсу аналізували окремо за допомогою того самого типу аналізу, що застосовувався для первинної кінцевої точки, але зі значенням частоти пульсу на вихідному рівні як коваріати. Усі лабораторні дослідження були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики з використанням ПАБ.</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Сема N</th> <th>0,5 мг %</th> <th>Сема N</th> <th>1,0 мг %</th> <th>ІГлар N</th> <th>%</th> <th>Всього N</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість суб'єктів дослідження</td> <td>362</td> <td></td> <td>360</td> <td></td> <td>360</td> <td></td> <td>1082</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Н</td> <td>362</td> <td>(100,0)</td> <td>360</td> <td>(100,0)</td> <td>360</td> <td>(100,0)</td> <td>1082</td> <td>(100,0)</td> </tr> <tr> <td> Жінки</td> <td>165</td> <td>(45,6)</td> <td>178</td> <td>(49,4)</td> <td>165</td> <td>(45,8)</td> <td>508</td> <td>(47,0)</td> </tr> <tr> <td> Чоловіки</td> <td>197</td> <td>(54,4)</td> <td>182</td> <td>(50,6)</td> <td>195</td> <td>(54,2)</td> <td>574</td> <td>(53,0)</td> </tr> <tr> <td>Вік (років)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>56,5</td> <td>(10,3)</td> <td>56,7</td> <td>(10,4)</td> <td>56,2</td> <td>(10,6)</td> <td>56,5</td> <td>(10,4)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Американські індіанці або представники корінного населення Аляски</td> <td>1</td> <td>(0,3)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>1</td> <td>(0,3)</td> <td>2</td> <td>(0,2)</td> </tr> <tr> <td> Монголоїдна</td> <td>42</td> <td>(11,6)</td> <td>39</td> <td>(10,8)</td> <td>38</td> <td>(10,6)</td> <td>119</td> <td>(11,0)</td> </tr> <tr> <td> Представники негроїдної раси або афро-американці</td> <td>32</td> <td>(8,8)</td> <td>34</td> <td>(9,4)</td> <td>33</td> <td>(9,2)</td> <td>99</td> <td>(9,1)</td> </tr> <tr> <td> Корінні гавайці /інші жителі тихоокеанських островів</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> </tr> <tr> <td> Представники білої раси</td> <td>279</td> <td>(77,1)</td> <td>275</td> <td>(77,5)</td> <td>276</td> <td>(76,7)</td> <td>834</td> <td>(77,1)</td> </tr> <tr> <td> Інші</td> <td>3</td> <td>(0,8)</td> <td>3</td> <td>(0,8)</td> <td>5</td> <td>(1,4)</td> <td>11</td> <td>(1,0)</td> </tr> <tr> <td> НД</td> <td>5</td> <td>(1,4)</td> <td>5</td> <td>(1,4)</td> <td>7</td> <td>(1,9)</td> <td>17</td> <td>(1,6)</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c} (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Н</td> <td>362</td> <td></td> <td>360</td> <td></td> <td>360</td> <td></td> <td>1082</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>8,13</td> <td>(0,85)</td> <td>8,25</td> <td>(0,94)</td> <td>8,13</td> <td>(0,88)</td> <td>8,17</td> <td>(0,89)</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c} (нмоль/моль)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Н</td> <td>362</td> <td></td> <td>360</td> <td></td> <td>360</td> <td></td> <td>1082</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>65,36</td> <td>(5,28)</td> <td>66,63</td> <td>(10,30)</td> <td>65,35</td> <td>(9,58)</td> <td>65,75</td> <td>(9,74)</td> </tr> <tr> <td>Рівень глюкози в плазмі натще (нмоль/л)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Н</td> <td>356</td> <td></td> <td>356</td> <td></td> <td>357</td> <td></td> <td>1069</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>9,56</td> <td>(2,80)</td> <td>9,95</td> <td>(2,98)</td> <td>9,67</td> <td>(2,72)</td> <td>9,73</td> <td>(2,84)</td> </tr> <tr> <td>Тривалість діабету (років)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Н</td> <td>362</td> <td></td> <td>360</td> <td></td> <td>360</td> <td></td> <td>1082</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>7,77</td> <td>(5,14)</td> <td>5,34</td> <td>(7,17)</td> <td>6,1</td> <td>(6,25)</td> <td>6,57</td> <td>(6,28)</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>93,73</td> <td>(21,39)</td> <td>94,00</td> <td>(22,48)</td> <td>92,61</td> <td>(21,52)</td> <td>93,45</td> <td>(21,79)</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м²)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>33,11</td> <td>(6,45)</td> <td>32,96</td> <td>(6,51)</td> <td>32,95</td> <td>(6,51)</td> <td>33,01</td> <td>(6,45)</td> </tr> <tr> <td>МДЖН ШКА 'розрахункова' (мл/хв/1,73 м²)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Н</td> <td>362</td> <td></td> <td>360</td> <td></td> <td>360</td> <td></td> <td>1082</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>97,09</td> <td>(25,94)</td> <td>97,95</td> <td>(27,55)</td> <td>99,66</td> <td>(26,46)</td> <td>98,50</td> <td>(26,64)</td> </tr> <tr> <td>Статус курця</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Н</td> <td>362</td> <td>(100,0)</td> <td>360</td> <td>(100,0)</td> <td>360</td> <td>(100,0)</td> <td>1082</td> <td>(100,0)</td> </tr> <tr> <td> Поточний курець</td> <td>50</td> <td>(13,8)</td> <td>50</td> <td>(13,9)</td> <td>60</td> <td>(16,7)</td> <td>160</td> <td>(14,8)</td> </tr> <tr> <td> Ніколи не палив</td> <td>213</td> <td>(58,8)</td> <td>217</td> <td>(60,3)</td> <td>222</td> <td>(61,7)</td> <td>652</td> <td>(60,3)</td> </tr> <tr> <td> Колишній курець</td> <td>55</td> <td>(15,3)</td> <td>53</td> <td>(14,8)</td> <td>78</td> <td>(21,7)</td> <td>186</td> <td>(17,1)</td> </tr> <tr> <td>Функція нирок</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Н</td> <td>362</td> <td>(100,0)</td> <td>360</td> <td>(100,0)</td> <td>360</td> <td>(100,0)</td> <td>1082</td> <td>(100,0)</td> </tr> <tr> <td> Нормальна</td> <td>210</td> <td>(58,0)</td> <td>221</td> <td>(61,4)</td> <td>221</td> <td>(61,4)</td> <td>652</td> <td>(60,3)</td> </tr> <tr> <td> Незначне порушення функції нирок</td> <td>138</td> <td>(38,1)</td> <td>117</td> <td>(32,5)</td> <td>123</td> <td>(34,2)</td> <td>378</td> <td>(34,9)</td> </tr> <tr> <td> Помірне порушення функції нирок</td> <td>14</td> <td>(3,9)</td> <td>22</td> <td>(6,1)</td> <td>16</td> <td>(4,4)</td> <td>52</td> <td>(4,8)</td> </tr> <tr> <td> Важка ниркова недостатність</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> </tr> <tr> <td> Термінальна стадія ниркової</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> </tr> </tbody> </table>		Сема N	0,5 мг %	Сема N	1,0 мг %	ІГлар N	%	Всього N	%	Кількість суб'єктів дослідження	362		360		360		1082		Стать									Н	362	(100,0)	360	(100,0)	360	(100,0)	1082	(100,0)	Жінки	165	(45,6)	178	(49,4)	165	(45,8)	508	(47,0)	Чоловіки	197	(54,4)	182	(50,6)	195	(54,2)	574	(53,0)	Вік (років)									Середнє (СВ)	56,5	(10,3)	56,7	(10,4)	56,2	(10,6)	56,5	(10,4)	Раса									Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	1	(0,3)	0	(0,0)	1	(0,3)	2	(0,2)	Монголоїдна	42	(11,6)	39	(10,8)	38	(10,6)	119	(11,0)	Представники негроїдної раси або афро-американці	32	(8,8)	34	(9,4)	33	(9,2)	99	(9,1)	Корінні гавайці /інші жителі тихоокеанських островів	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	Представники білої раси	279	(77,1)	275	(77,5)	276	(76,7)	834	(77,1)	Інші	3	(0,8)	3	(0,8)	5	(1,4)	11	(1,0)	НД	5	(1,4)	5	(1,4)	7	(1,9)	17	(1,6)	HbA _{1c} (%)									Н	362		360		360		1082		Середнє (СВ)	8,13	(0,85)	8,25	(0,94)	8,13	(0,88)	8,17	(0,89)	HbA _{1c} (нмоль/моль)									Н	362		360		360		1082		Середнє (СВ)	65,36	(5,28)	66,63	(10,30)	65,35	(9,58)	65,75	(9,74)	Рівень глюкози в плазмі натще (нмоль/л)									Н	356		356		357		1069		Середнє (СВ)	9,56	(2,80)	9,95	(2,98)	9,67	(2,72)	9,73	(2,84)	Тривалість діабету (років)									Н	362		360		360		1082		Середнє (СВ)	7,77	(5,14)	5,34	(7,17)	6,1	(6,25)	6,57	(6,28)	Маса тіла (кг)									Середнє (СВ)	93,73	(21,39)	94,00	(22,48)	92,61	(21,52)	93,45	(21,79)	Індекс маси тіла (кг/м ²)									Середнє (СВ)	33,11	(6,45)	32,96	(6,51)	32,95	(6,51)	33,01	(6,45)	МДЖН ШКА 'розрахункова' (мл/хв/1,73 м ²)									Н	362		360		360		1082		Середнє (СВ)	97,09	(25,94)	97,95	(27,55)	99,66	(26,46)	98,50	(26,64)	Статус курця									Н	362	(100,0)	360	(100,0)	360	(100,0)	1082	(100,0)	Поточний курець	50	(13,8)	50	(13,9)	60	(16,7)	160	(14,8)	Ніколи не палив	213	(58,8)	217	(60,3)	222	(61,7)	652	(60,3)	Колишній курець	55	(15,3)	53	(14,8)	78	(21,7)	186	(17,1)	Функція нирок									Н	362	(100,0)	360	(100,0)	360	(100,0)	1082	(100,0)	Нормальна	210	(58,0)	221	(61,4)	221	(61,4)	652	(60,3)	Незначне порушення функції нирок	138	(38,1)	117	(32,5)	123	(34,2)	378	(34,9)	Помірне порушення функції нирок	14	(3,9)	22	(6,1)	16	(4,4)	52	(4,8)	Важка ниркова недостатність	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	Термінальна стадія ниркової	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
	Сема N	0,5 мг %	Сема N	1,0 мг %	ІГлар N	%	Всього N	%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Кількість суб'єктів дослідження	362		360		360		1082																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Стать																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Н	362	(100,0)	360	(100,0)	360	(100,0)	1082	(100,0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Жінки	165	(45,6)	178	(49,4)	165	(45,8)	508	(47,0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Чоловіки	197	(54,4)	182	(50,6)	195	(54,2)	574	(53,0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Вік (років)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Середнє (СВ)	56,5	(10,3)	56,7	(10,4)	56,2	(10,6)	56,5	(10,4)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Раса																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	1	(0,3)	0	(0,0)	1	(0,3)	2	(0,2)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Монголоїдна	42	(11,6)	39	(10,8)	38	(10,6)	119	(11,0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Представники негроїдної раси або афро-американці	32	(8,8)	34	(9,4)	33	(9,2)	99	(9,1)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Корінні гавайці /інші жителі тихоокеанських островів	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Представники білої раси	279	(77,1)	275	(77,5)	276	(76,7)	834	(77,1)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Інші	3	(0,8)	3	(0,8)	5	(1,4)	11	(1,0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
НД	5	(1,4)	5	(1,4)	7	(1,9)	17	(1,6)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
HbA _{1c} (%)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Н	362		360		360		1082																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Середнє (СВ)	8,13	(0,85)	8,25	(0,94)	8,13	(0,88)	8,17	(0,89)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
HbA _{1c} (нмоль/моль)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Н	362		360		360		1082																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Середнє (СВ)	65,36	(5,28)	66,63	(10,30)	65,35	(9,58)	65,75	(9,74)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Рівень глюкози в плазмі натще (нмоль/л)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Н	356		356		357		1069																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Середнє (СВ)	9,56	(2,80)	9,95	(2,98)	9,67	(2,72)	9,73	(2,84)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Тривалість діабету (років)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Н	362		360		360		1082																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Середнє (СВ)	7,77	(5,14)	5,34	(7,17)	6,1	(6,25)	6,57	(6,28)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Маса тіла (кг)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Середнє (СВ)	93,73	(21,39)	94,00	(22,48)	92,61	(21,52)	93,45	(21,79)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Індекс маси тіла (кг/м ²)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Середнє (СВ)	33,11	(6,45)	32,96	(6,51)	32,95	(6,51)	33,01	(6,45)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
МДЖН ШКА 'розрахункова' (мл/хв/1,73 м ²)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Н	362		360		360		1082																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Середнє (СВ)	97,09	(25,94)	97,95	(27,55)	99,66	(26,46)	98,50	(26,64)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Статус курця																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Н	362	(100,0)	360	(100,0)	360	(100,0)	1082	(100,0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Поточний курець	50	(13,8)	50	(13,9)	60	(16,7)	160	(14,8)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Ніколи не палив	213	(58,8)	217	(60,3)	222	(61,7)	652	(60,3)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Колишній курець	55	(15,3)	53	(14,8)	78	(21,7)	186	(17,1)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Функція нирок																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Н	362	(100,0)	360	(100,0)	360	(100,0)	1082	(100,0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Нормальна	210	(58,0)	221	(61,4)	221	(61,4)	652	(60,3)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Незначне порушення функції нирок	138	(38,1)	117	(32,5)	123	(34,2)	378	(34,9)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Помірне порушення функції нирок	14	(3,9)	22	(6,1)	16	(4,4)	52	(4,8)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Важка ниркова недостатність	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Термінальна стадія ниркової	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Випробування досягло своєї первинної кінцевої точки та досягло вторинної підтверджуючої кінцевої точки.</p> <p>Первинна кінцева точка - зміна у HbA_{1c} Семаглутид у дозах 0,5 мг (-1,21%) та 1,0 мг (-1,64%) перевершував інсулін гларгін (-0,83%) при зміні рівня HbA_{1c} від вихідного рівня до 30 тижня; розрахункова різниця в лікуванні становила -0,38% [-0,52; -0,24]_{95% ді та} -0,81% [-0,96; -0,67]_{95% ді} для семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.</p> <p>Підтверджуюча вторинна кінцева точка – зміна у масі тіла</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							

	<p>Семаглутид 0,5 мг (-3,47 кг; -3,82%) та 1,0 мг (-5,17 кг; -5,46%) перевершував інсулін гларгін (+1,15 кг; 1,41%) щодо зміни маси тіла від вихідного рівня до 30 тижня; розрахункова різниця в лікуванні становила -4,62 кг [-5,27; -3,96]_{95%} ді та -6,33 кг [-6,99; -5,67]_{95%} ді із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.</p> <p>Робастність первинного аналізу підтверджувалась усіма аналізами чутливості, які дали статистично значущі оціночні відмінності в лікуванні, які були порівнянні з результатами первинного аналізу як для первинних, так і для підтверджуючих вторинних кінцевих точок.</p> <p>Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> - Цільовий показник ААСЕ у $\leq 6,5\%$ (≤ 48 ммоль/моль) Н рівнів HbA_{1c} був досягнутий більшою часткою пацієнтів, які отримували семаглутид 0,5 мг (37,3%) та 1,0 мг (54,2%), порівняно з інсуліном гларгіном (17,5%). Розрахункове відношення шансів щодо інсуліну гларгіну для досягнення цілі становило 3,02 [2,11; 4,33]_{95%} ді та 6,86 [4,76; 9,89]_{95%} ді із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. - Рівень глюкози в плазмі натще значно зменшився на 30 тижні при застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з інсуліном гларгіном. Середня зміна від вихідного рівня становила -2,73 ммоль/л (-49,21 мг/дл) для семаглутиду 1,0 мг та -2,12 ммоль/л (-38,18 мг/дл) для інсуліну гларгіну. Розрахункова різниця в лікуванні становила -0,61 ммоль/л [-0,93; -0,29]_{95%} ді (-11,02 мг/дл [-16,85; -5,20]_{95%} ді) для семаглутиду 1,0 мг порівняно з інсуліном гларгіном. - Систолічний артеріальний тиск статистично значуще знизився на 30 тижні при застосуванні семаглутиду порівняно з інсуліном гларгіном. Середня зміна від вихідного рівня становила -4,60 мм рт. ст. для семаглутиду 0,5 мг, -5,17 мм рт. ст. для семаглутиду 1,0 мг та -1,68 мм рт. ст. для інсуліну гларгіну. Розрахункові відмінності в лікуванні становили -2,93 мм рт.ст. [-4,87; -0,98]_{95%} ді та -3,50 [-5,46; -1,54]_{95%} ді для семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. - На 30 тижні були значні відмінності між групами семаглутиду 1,0 мг та інсуліну гларгіну для двох показників опитувальника SF-36v2: «загальне самопочуття» із розрахунковою різницею в лікуванні 1,15 [0,12; 2,18]_{95%} ді та „рольово-емоційний” із розрахунковою різницею в лікуванні 1,67 [0,20; 3,14]_{95%} ді. - Приблизно половина показників DTSQ значно покращилася на 30-му тижні при застосуванні семаглутиду порівняно з інсуліном гларгіном, включаючи підсумковий бал параметрів «задоволеності лікуванням», який мав розрахункову різницю в лікуванні 0,87 [0,11; 1,63]_{95%} ді та 1,38 [0,60; 2,15]_{95%} ді у групі семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.
21. Результати безпеки	<p>Семаглутид та інсулін гларгін зазвичай були безпечними та добре переносились протягом 30 тижнів лікування. Висновки щодо безпеки узагальнені нижче, виходячи з НЯ, що виникали під час лікування та пов'язаних результатів.</p> <p>Небажані явища</p> <ul style="list-style-type: none"> - Загалом у дослідженні сталося 6 летальних випадків: 4 у групі семаглутиду 0,5 мг та 2 у групі інсуліну гларгіну. - У період спостереження під час лікування загальна частка суб'єктів, що повідомляли про НЯ, і частота явищ були вищими при застосуванні семаглутиду 0,5 мг (69,9%, 455,9 явищ на 100 пацієнто-років впливу

	<p>[ПРВ]) та семаглутиду 1,0 мг (73,3%, 525,2 явищ на 100 ПРВ), ніж при застосуванні інсуліну гларгіну (65,3%, 316,7 явищ на 100 ПРВ).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Найчастіше повідомлялося про клас НЯ при застосуванні семаглутиду у межах КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту», тоді як найчастіше повідомляли про НЯ у пацієнтів, які отримували інсулін гларгін, із КСО «інфекції та інвазії». <ul style="list-style-type: none"> - Побічні ефекти, про які повідомляли $\geq 5\%$ пацієнтів у всіх типах лікуваннях, в основному знаходились у КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту» і включали НЯ серед ПТ «нудота», «діарея», «блювота», «диспепсія» та «гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба» - У всіх 3 групах лікування більшість випадків НЯ мали легкий або середній ступінь тяжкості; серйозні НЯ повідомляли 7,5%, 5,6% та 2,8% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та інсулін гларгіну відповідно. <ul style="list-style-type: none"> - Повідомлялося про одужання щодо НЯ у 63,0%, 70,0% та 57,2% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та інсулін гларгіну відповідно. - В усіх групах лікування більшість НЯ ($\geq 50\%$) дослідник оцінив як малоімовірно пов'язані з досліджуваним препаратом. <ul style="list-style-type: none"> - Для обох доз семаглутиду найпоширенішими НЯ, оціненими як, ймовірно або можливо пов'язаними з досліджуваним препаратом, були ШКНЯ (31,8% та 34,7% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно) та НЯ в рамках КСО «дослідження» (10,2% та 10,3% відповідно). - Що стосується інсуліну гларгіну, найбільш часто повідомлялося про НЯ, які дослідник оцінював як, ймовірно або можливо пов'язані з досліджуваним препаратом, у КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту» (2,8% пацієнтів), «дослідження» (3,1%) та «порушення з боку шкіри і підшкірних тканин» (2,5% пацієнтів). - Подібна частка СНЯ була зареєстрована в групах лікування (6,1%, 4,7% та 5,0% пацієнтів із семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг та інсуліном гларгіном відповідно). Загалом у дослідженні 6 СНЯ мали летальний результат: 4 у групі семаглутиду 0,5 мг та 2 у групі інсуліну гларгіну. - Частка пацієнтів з НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, була низькою та порівнянною між двома дозами семаглутиду (5,5% - 0,5 мг; 7,5% - 1,0 мг), хоча і вища порівняно з інсуліном гларгіном (1,1%), що відображає більшу частоту пацієнтів, у яких спостерігаються «порушення з боку шлунково-кишкового тракту», що призводять до передчасного припинення лікування семаглутидом. - Зафіксовано дещо більшу кількість НЯ протягом періоду спостереження «під час дослідження», ніж у період спостереження «на лікуванні»; однак відмінності між 2 періодами спостереження не вважаються клінічно значущими. - Загалом лікування семаглутидом та інсуліном гларгін добре переносилось. <p>Гіпоглікемія</p>
--	--

- Повідомлялося про важкі епізоди гіпоглікемії у 2 пацієнтів, які отримували 0,5 мг семаглутиду, 5 пацієнтів, які отримували 1,0 мг семаглутиду, та 5 пацієнтів, які отримували інсулін гларгін.
- Частка суб'єктів, які повідомляли про важкі або РГК-підтверджені симптоматичні епізоди, була низькою, і епізоди гіпоглікемії частіше реєструвались у пацієнтів, які перебувають на тлі лікування СС.

Групи безпеки особливої уваги

- Шлунково-кишкові розлади

- Шлунково-кишкові розлади були НЯ про які найчастіше повідомляли у групі семаглутиду у поточному дослідженні. ШКНЯ, про які найчастіше ($\geq 5\%$) повідомляли були: «нудота», «діарея», «блювота», «диспепсія» та «гастроезофагеальна рефлюксна хвороба», про які повідомляли з більшою частотою та більша частка пацієнтів у групі семаглутиду, ніж у групі інсуліну гларгіну.
- Більшість явищ відбувались протягом перших 12-18 тижнів лікування, і ШКНЯ «нудота», «діарея», «блювота» та «диспепсія» були тимчасовими, середня тривалість яких становила від 1 до 5 днів у всіх 3 групах лікування.
- Було 5 пацієнтів (3 у групі семаглутиду 0,5 мг та 2 у групі інсуліну гларгіну), які повідомляли про серйозні шлунково-кишкові НЯ.

Серцево-судинні розлади

- Загалом 11 серцево-судинних НЯ, про які повідомляли у 10 пацієнтів, підтверджено експертним комітетом щодо зовнішніх явищ (ЕАС) (3, 4 та 4 явища у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та інсуліну гларгіну відповідно). З 11 явищ 5 призвели до летального результату у 3 пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг (міокардит, цереброваскулярний інцидент та ішемічний інсульт) та у 2 осіб у групі інсуліну гларгіну (артеріосклероз коронарної артерії та невизначена причина смерті). Суб'єкти дослідження одужали від інших 6 НЯ. – Загалом за попередньо визначеним пошуком MedDRA було зафіксовано 92 серцево-судинні явища з подібними частотами та показниками, повідомленими для всіх груп лікування. Два (2) явища «гострої дихальної недостатності» та «задишки» призвели до передчасного припинення випробування препарату у 2 пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг.
- У пацієнтів, які отримували семаглутид, спостерігалось статистично значуще збільшення частоти пульсу від початкового рівня до кінця лікування порівняно з інсуліном гларгіном (передбачуване середнє збільшення: 2,31 із семаглутидом 0,5 мг, 3,14 із семаглутидом 1,0 мг та -0,05 із інсуліном гларгіном).
- У більшості випробовуваних в обох групах лікування на початковому етапі та на 30 тижні проведене вимірювання ЕКГ мало показники «нормальні» або «значення відхилялося від норми, і було клінічно не значущим».

	<p>Панкреатит</p> <ul style="list-style-type: none"> - З 7 встановлених явищ, 2 (обидва в групі семаглутиду 0,5 мг), були підтверджені ЕАС. Два (2) явища були виявлені в результаті пошуку MedDRA, включаючи одне з явищ, яке було підтверджено ЕАС. Одним з явищ, виявлених пошуком MedDRA, стала «підозра на панкреатит» через ненормальний рівень ліпази, що призвів до переривання прийому лікарського засобу. - Середнє збільшення активності ліпази та амілази було значно вищим при лікуванні семаглутидом порівняно з інсуліном гларгіном. Більшість суб'єктів дослідження мали активність ферментів <math>2 \times \text{ВМН}</math> протягом усього дослідження, а більшість суб'єктів з активністю ліпази > <math>5 \times \text{ВМН}</math> та активністю амілази > $2 \times \text{ВМН}</math> мали одиничні випадки викидів.$</math> <p>- Гепатобіліарні розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> - Під час пошуку MedDRA було виявлено 11 явищ, пов'язаних з жовчним міхуром, про які повідомили 9 суб'єктів дослідження; 4, 6 та 1 явища із семаглутидом 0,5 мг, 1,0 мг та інсуліном гларгіном відповідно. Всі суб'єкти дослідження, у яких спостерігалась «жовчнокам'яна хвороба», «хронічний холецистит», «порушення зі сторони жовчного міхура» та «звাপніння жовчного міхура», не одужали від НЯ наприкінці дослідження. Жодне з явищ не призвело до передчасного припинення лікування. - Зниження у середніх рівнів проб функції печінки спостерігалось під час дослідження. Виявлено сім (7) пацієнтів з активністю АЛТ та АСТ > <math>5 \times \text{ВМН}</math> та 1 пацієнта із загальним білірубіном > $3 \times \text{ВМН}</math>, тоді як не виявлено викидів ЛФ. Середні зміни для всіх 4 параметрів від вихідного рівня були порівнянними між семаглутидом та інсуліном гларгіном і не вважалися клінічно значущими.$</math> - Двоє (2) випробуваних відповідали критеріям біохімічного закону Хай. Перший пацієнт мав підвищений рівень ферментів, пов'язаних з гепатитом В, і рівень ферментів нормалізувався, коли гепатит В пройшов; пацієнт одужав, приймаючи досліджуваний препарат. Другий мав альтернативну етіологію зловживання алкоголем, а рівень ферментів випробовуваного нормалізувався до рівня перед початком дослідження, поки суб'єкт застосовував досліджуваний препарат. <p>Новоутворення</p> <ul style="list-style-type: none"> - Загалом 19 явищ, про які повідомлялося у 13 пацієнтів, підтверджено ЕАС: до них належали 9, 5 та 5 явищ у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та інсуліну гларгіну відповідно. Ці висновки узгоджувались з новоутвореннями, виявленими в результаті пошуку MedDRA.
--	---

- Більшість новоутворень підтверджених експертним комітетом щодо зовнішніх явищ ЕАС в основному виникали як окремі явища у окремих суб'єктів дослідження і розподілялись порівну між тканинами або органами походження та класом (доброякісні та злоякісні) у всіх 3 типах лікуваннях.
- ЕАС не підтвердив жодних новоутворень щитовидної залози.

Захворювання щитовидної залози

- Жодних випадків захворювання щитовидної залози, що вимагало тиреоїдектомії або новоутворень щитовидної залози, не підтверджено експертним комітетом щодо зовнішніх явищ. За попередньо визначеним пошуком MedDRA було виявлено п'ять (5) несерйозних, легкого та помірного ступеня тяжкості явищ, пов'язаних із підвищенням кальцитоніну («підвищений рівень кальцитоніну у крові»).
- В цілому, протягом періоду лікування не було клінічно значущих змін середнього та індивідуального рівнів кальцитоніну, як в межах, так і між групами лікування.

Порушення функції нирок

- Загальна частота НЯ, пов'язаних із «гострою нирковою недостатністю», про яку повідомлялося під час дослідження, була низькою (7, 9 та 1 явище у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та інсуліну гларгіну відповідно). Більшість явищ були несерйозними НЯ легкого та середнього ступеня тяжкості, а також повідомлялось про 2 серйозні НЯ «гостре ниркове пошкодження» та «ниркова недостатність» із застосуванням семаглутиду 1,0 мг. Одне (1) явище «ниркової недостатності» призвело до передчасного припинення лікування.
- Один (1) суб'єкт дослідження, який отримував 0,5 мг семаглутиду, відповідав критерію випадуючого значення принаймні 1 значення креатиніну > 6xВМН або 3хвхідний рівень на 30 тижні; у пацієнта був, несерйозне НЯ легкого ступеня «підвищення рівня креатиніну в крові», що малоймовірно було пов'язано з досліджуваним препаратом, не призвело до переривання дози, і НЯ минуло через 4 дні.
- З часом не спостерігалось клінічно значущих змін інших лабораторних показників нирок та аналізів сечі як в межах, так і між групами лікування.

НЯ, пов'язані з імуногенністю та реакції на місці ін'єкції

- Загалом 32 суб'єкти дослідження повідомляли про 34 алергічні реакції, пов'язані з розладами шкіри, дихання, очей, імунної системи та судин (18, 9 та 7 явищ у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та інсуліну гларгіну відповідно). Два (2) явища в групі інсуліну гларгіну («кропив'янка» та «генералізований висип»), які були оцінені як ймовірно

	<p>пов'язані з досліджуваним препаратом, що призвело до передчасного припинення лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> - У двох (2) суб'єктів дослідження було виявлено позитивний результат на антисемаглутид та GLP-1 перехресно реагуючі антитіла під час візиту 2 (вихідний рівень) до початку лікування семаглутидом. У цих суб'єктів дослідження не спостерігалось розвитку антисемаглутидних антитіл, пов'язаних із лікуванням, оскільки обидва виявляли негативні антитіла під час наступних візитів, і нейтралізуючий ефект <i>in vitro</i> не оцінювався, оскільки суб'єкти дослідження не мали позитивних антитіл під час наступного контрольного візиту. - Про дванадцять (12) явищ «імуннокомплексного захворювання» повідомили 11 пацієнтів (2 у групі семаглутиду 0,5 мг, 4 у групі семаглутиду 1,0 мг та 6 у групі інсуліну гларгіну). Не було явної закономірності щодо типу чи розподілу явищ, а також жодне явище не призвело до остаточного передчасного припинення застосування досліджуваного препарату. - Загалом про 11 явищ «реакцій у місці ін'єкції» повідомляли 3 пацієнти у групі семаглутиду 0,5 мг (3 явища), 2 пацієнти у групі семаглутиду 1,0 мг (2 явища) та 6 пацієнти у групі інсуліну гларгіну (6 явищ); всі явища були несерйозними, і жодне з них не призвело до передчасного припинення застосування досліджуваного препарату. <p>-Помилки в застосуванні препарату</p> <ul style="list-style-type: none"> - Протягом періоду «лікування» у цьому дослідженні повідомлялося про два (2) явища «помилки в застосуванні препарату»: повідомлялося про «випадкове передозування» у 1 пацієнта у групі семаглутиду 1,0 мг, який прийняв 2 дози досліджуваного препарату за той самий тиждень, та повідомлялося про «неправильну введену дозу» у 1 пацієнта групи інсуліну гларгіну. Обидва явища були несерйозними, легкими та не призвели до пов'язаних симптомів, переривання дози або передчасного припинення лікування. <p>Рідкісні явища</p> <ul style="list-style-type: none"> - Загалом за попередньо визначеним пошуком рідкісних, потенційно викликаних ліками побічних реакцій було виявлено 12 явищ: семаглутид 0,5 мг (5 пацієнтів/ 5 явищ), семаглутид 1,0 мг (3 пацієнти/ 3 явища) та інсулін гларгін (4 пацієнти/ 4 явища). Усі явища були несерйозними, легкого або середнього ступеня тяжкості, малоймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом, не призвели до передчасного припинення лікування або зміни дози, і лише 2 з 10 пацієнтів одужали від явищ в кінці дослідження. <p>Інші клінічні лабораторні дослідження, фізичний огляд та вагітність</p> <ul style="list-style-type: none"> - Не спостерігалось жодних клінічно значущих змін щодо лабораторних параметрів гематології та біохімії, не представлених у сферах безпеки, що представляють інтерес.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Клінічно значущих відмінностей у лікуванні у результатах фізичного огляду не спостерігалось. - У дослідженні повідомлялося про дві (2) вагітності, одну в групі семаглутиду 1,0 мг та другу в групі інсуліну гларгіну. Обидві пацієнтки достроково припинили лікування, мали нормальну вагітність та народили здорових доношених дітей без вроджених аномалій.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Семаглутид перевершував інсулін гларгін щодо зміни показника HbA_{1c} та маси тіла від вихідного рівня після 30 тижнів лікування. - Шанси на досягнення цільових показників HbA_{1c} ≤6,5% або <7% та відповіді на втрату ваги ≥5% та ≥10% були значно вищими при лікуванні семаглутидом порівняно з інсуліном гларгіном. - Лікування семаглутидом також супроводжувалося значним покращенням рівня глюкози в плазмі натще, систолічного артеріального тиску та балами результатів лікування за оцінкою пацієнта. - Лікування семаглутидом та інсуліном гларгіном добре переносилось, і не було виявлено жодних непередбачених проблем безпеки <ul style="list-style-type: none"> - Загальна частота випадків НЯ була вищою при лікуванні семаглутидом, ніж інсуліном гларгіном; порівняння частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про СНЯ, спостерігалась у групах лікування - НЯ, про які найчастіше повідомлялося були шлунково-кишкові явища при лікуванні семаглутидом та інфекції/інвазії при лікуванні інсуліном гларгіном; шлунково-кишкові НЯ були переважно від легкого до помірного ступеня тяжкості та з часом зменшувались - Низька частка пацієнтів припинила лікування через НЯ, хоча більша при застосуванні семаглутиду, ніж при застосуванні інсуліну гларгіну - Менша частка пацієнтів повідомляли про важкі або РГК-підтверджені епізоди гіпоглікемії в обох групах семаглутиду порівняно з інсуліном гларгіном, а також у пацієнтів, які частіше повідомляли про епізоди гіпоглікемії під час прийому сульфонілсечовини.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SUSTAIN 2: Ефективність та безпека семаглутиду один раз на тиждень проти ситагліптину один раз на день, як доповнення до метформіну та/або тіазолідинедіону (ТЗД) у пацієнтів із діабетом 2 типу
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 02 грудня 2013 року Дата завершення: 12 жовтня 2015 року
8. Країни, де проводилося	Випробування проводилось у 124 центрах у 18 країнах наступним чином:

клінічне випробування	Аргентина: 4 центри; Болгарія: 10 центрів; Чехія: 5 центрів; Гонконг: 1 центр; Угорщина: 4 центрів; Індія: 11 центрів; Японія: 14 центрів; Мексика: 5 центрів; Норвегія: 5 центрів; Португалія: 6 центрів; Румунія: 5 центрів; Російська Федерація: 17 центрів; Південна Африка: 7 центрів; Іспанія: 7 центрів; Швеція: 4 центри; Таїланд: 4 центри; Туреччина: 9 центрів; Україна: 6 центрів
9. Кількість досліджуваних	Загалом для скринінгу було заплановано 2000 суб'єктів дослідження, з них 1200 - для рандомізації. Насправді було обстежено та рандомізовано 1796 та 1231 суб'єктів дослідження відповідно.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Порівняти ефект дозування один раз на тиждень двох рівнів дози семаглутиду проти ситагліптину 100 мг один раз на добу на контроль глікемії після 56 тижнів лікування <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Порівняти ефект дозування один раз на тиждень двох рівнів дози семаглутиду проти ситагліптину 100 мг один раз на добу після 56 тижнів лікування на: - Індукування та підтримку схуднення - Інші параметри ефективності, безпеки та переносимості
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було 56-тижневе рандомізоване, подвійне сліпе, з подвійною імітацією, активне контрольоване, з паралельними групами, багатоцентрове, багатонаціональне, з чотирма режимами дозування випробування, що досліджувало ефективність та безпеку семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг один раз на тиждень проти ситагліптину 100 мг один раз на добу у пацієнтів з Д2Т, які не досягли належного глікемічного контролю при застосуванні метформіну, ТЗД або комбінації метформіну/ТЗД.</p> <p>Період дослідження складався з 2-тижневого скринінгового періоду, за яким слідував 56-тижневий рандомізований період лікування (що включав 4–8-тижневий період нарощування дози, наступний 48–52-тижневий період підтримання) та наступний контрольний візит, принаймні через 5 тижнів після фактичної дати останнього візиту лікування.</p> <p>Після скринінгового візиту суб'єкти дослідження, які відповідали вимогам, були рандомізовані у співвідношенні 2:2:1:1 на лікування в одну із наступних чотирьох паралельних груп:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Семаглутид 0,5 мг один раз на тиждень + ситагліптин плацебо один раз на день - Семаглутид 1,0 мг один раз на тиждень + ситагліптин плацебо один раз на день - ситагліптин 100 мг один раз на день + семаглутид плацебо 1,0 мг один раз на тиждень - ситагліптин 100 мг один раз на день + семаглутид плацебо 0,5 мг один раз на тиждень <p>В аналізі було об'єднано дві групи ситагліптин + плацебо семаглутиду (0,5 мг та 1,0 мг), оскільки не було взаємозв'язку між об'ємом плацебо</p>

	<p>семаглутиду та зміною HbA_{1c} або маси тіла через 56 тижнів. Далі об'єднана група називається групою «ситагліптин».</p> <p>Після рандомізації суб'єкти дослідження дотримувались фіксованої ескалації дози. Підтримуюча доза 0,5 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг. Підтримуюча доза 1,0 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг, а потім 4 дози (4 тижні) 0,5 мг. Після досягнення підтримуючої дози дозу не можна було змінювати протягом решти періоду дослідження. Ситагліптин та плацебо ситагліптину пропонувались у вигляді таблеток та застосовувались перорально один раз на день у будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. У разі необхідності з міркувань безпеки, при підозрі на виникнення НЯ через досліджуваний препарат, лікування могло бути припинено, і в таких випадках лікування не слід було відновлювати, за винятком випадків, коли підозра гострого панкреатиту була виключена. Лікування тривало до 13 візиту в кінці 56 тижня. Подальший контрольний візит, який відбувся через 5 тижнів після фактичної дати останнього візиту, був останнім запланованим візитом для кожного суб'єкта дослідження. Компанія «Ново Нордіск» створила внутрішній комітет з безпеки семаглутиду, що здійснює постійний нагляд за безпекою засліплених показників безпеки. Комітет з безпеки семаглутиду відповідав за загальний нагляд за безпекою клінічного випробування. Зовнішній Комітет з моніторингу даних (КМД), створений для незалежної перевірки та оцінки незасліплених накопичувальних даних з безпеки з поточного дослідження СС результатів семаглутиду (NN9535-3744), оцінював усі важкі серцево-судинні небажані явища (MACE) у цьому дослідженні.</p> <p>Було створено незалежний експертний комітет щодо зовнішніх явищ (ЕАС), який здійснював постійну експертизу, стандартизацію та оцінку вибраних небажаних явищ. Метою експертизи було послідовно підтверджувати небажані явища незалежними зовнішніми медичними експертами відповідно до стандартизованих критеріїв.</p>																
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Діагностика Д2Т; при стабільному лікуванні протягом 90 днів до скринінгу метформіном ≥ 1500 мг (або максимально переносимою дозою), піоглітазоном ≥ 30 мг (або максимально переносимою дозою), розиглітазоном ≥ 4 мг (або максимальною переносимою дозою) або комбінацією чи метформін/піоглітазон, чи метформін/розиглітазон (дози, як для індивідуальної терапії); HbA_{1c} 7,0-10,5% (53-91 ммоль/моль) (обидва включно); лише для Японії: вік ≥ 20 років на момент підписання інформованої згоди.</p>																
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Семаглутид розчин для ін'єкцій, 1,34 мг/мл у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл, вводили у дозах 0,5 мг або 1,0 мг один раз на тиждень в якості підшкірних ін'єкцій у стегно, черевну порожнину або плече в будь-який час доби незалежно від прийому їжі. Номери партій семаглутиду та термін придатності були наступними:</p> <table border="1" data-bbox="486 1747 1380 1971"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Доза</th> <th>Номери партії</th> <th>Термін придатності</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Семаглутид, 1,34 мг/мл, 1,5 мл</td> <td rowspan="5">0,5 чи 1,0 мг на тиждень</td> <td>CV40201</td> <td>19 лютого 2015 р.</td> </tr> <tr> <td>CV40205</td> <td>19 лютого 2016 р.</td> </tr> <tr> <td>CV40206</td> <td>19 серпня 2015 р.</td> </tr> <tr> <td>CV40259</td> <td>21 серпня 2015 р.</td> </tr> <tr> <td>DV40092</td> <td>07 травня 2016 р.</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Доза	Номери партії	Термін придатності	Семаглутид, 1,34 мг/мл, 1,5 мл	0,5 чи 1,0 мг на тиждень	CV40201	19 лютого 2015 р.	CV40205	19 лютого 2016 р.	CV40206	19 серпня 2015 р.	CV40259	21 серпня 2015 р.	DV40092	07 травня 2016 р.
Досліджуваний препарат	Доза	Номери партії	Термін придатності														
Семаглутид, 1,34 мг/мл, 1,5 мл	0,5 чи 1,0 мг на тиждень	CV40201	19 лютого 2015 р.														
		CV40205	19 лютого 2016 р.														
		CV40206	19 серпня 2015 р.														
		CV40259	21 серпня 2015 р.														
		DV40092	07 травня 2016 р.														

<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Активний препарат ситагліптин та плацебо пропонувались у вигляді таблеток та застосовувались перорально один раз на день у будь-який час доби незалежно від прийому їжі. Номери партії ситагліптину та термін придатності були наступними:</p> <table border="1" data-bbox="496 376 1385 667"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Доза</th> <th>Номери партії</th> <th>Термін придатності</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Семаглутид плацебо, 0 мг/мл, 1,5 мл</td> <td>0 мг на тиждень</td> <td>CV40204 CV40231 DV40008</td> <td>29 січня 2015 р. 29 січня 2016 р. 13 лютого 2016 р.</td> </tr> <tr> <td>Ситагліптин</td> <td>100 мг на день</td> <td>A000677</td> <td>Березень 2016 р</td> </tr> <tr> <td>Ситагліптин плацебо</td> <td>0 мг на день</td> <td>C1304027</td> <td>14 травня 2016 р</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Доза	Номери партії	Термін придатності	Семаглутид плацебо, 0 мг/мл, 1,5 мл	0 мг на тиждень	CV40204 CV40231 DV40008	29 січня 2015 р. 29 січня 2016 р. 13 лютого 2016 р.	Ситагліптин	100 мг на день	A000677	Березень 2016 р	Ситагліптин плацебо	0 мг на день	C1304027	14 травня 2016 р
Досліджуваний препарат	Доза	Номери партії	Термін придатності														
Семаглутид плацебо, 0 мг/мл, 1,5 мл	0 мг на тиждень	CV40204 CV40231 DV40008	29 січня 2015 р. 29 січня 2016 р. 13 лютого 2016 р.														
Ситагліптин	100 мг на день	A000677	Березень 2016 р														
Ситагліптин плацебо	0 мг на день	C1304027	14 травня 2016 р														
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>-</p>																
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>HbA_{1c}, маса тіла, рівень глюкози в плазмі натще (РГПН), систолічний та діастолічний артеріальний тиск та результати опитувальника задоволеності від лікування діабету, про які повідомляють пацієнти (версія статусу, DTSQ)</p>																
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Небажані явища, що виникли при лікуванні (НЯ, включаючи задалегідь визначені медичні явища, що становлять особливий інтерес, і які розглядаються незалежним зовнішнім експертним комітетом), епізоди гіпоглікемії, ЧСС та лабораторні показники безпеки.</p>																
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Розрахунок статистичної потужності</p> <p>Розрахунок обсягу вибірки базувався на первинній кінцевій точці та підтверджуючій вторинній кінцевій точці. Для первинної кінцевої точки, використовуючи односторонній довірчий інтервал із рівнем довіри 97,5%, межею не меншої ефективності 0,3%, справжньою різницею 0 та припускаючи стандартне відхилення (СВ) 1,1% у зміні HbA_{1c} на 56 тижні 279 суб'єктів дослідження на групу давали б 90% потужності щоб зробити висновок про не меншу ефективність при порівнянні двох методів лікування. Як варіант, якщо справжня різниця на користь семаглутиду становить 0,3%, потужність становить 90%, щоб зробити висновок про перевагу в зміні HbA_{1c} на 56 тижні з 279 суб'єктами дослідження на групу. Стільки ж пацієнтів та передбачуване СВ у 4 кг давали б більше 99% потужності для виявлення справжньої різниці у зміні маси тіла на 1,5 кг на 56 тижні.</p> <p>Щоб врахувати очікувану частоту суб'єктів дослідження, які припиняють застосування випробовуваного препарату на 30%, і припускаючи (консервативно), що ці суб'єкти дослідження виключені з популяції аналізу згідно протоколу, 399 суб'єктів дослідження на групу мали бути зараховані. Таким чином, 1200 суб'єктів дослідження були заплановані до рандомізації. З 40% непроходженням скринінгу 2000 суб'єктів дослідження мали пройти скринінг.</p> <p>Визначення популяції для аналізу</p>																

Як популяція повного аналізу (ППА), так і популяція для аналізу безпеки (ПАБ) включали всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу рандомізованого семаглутиду або ситагліптину. Суб'єкти ППА сприяли оцінці на основі лікування, призначеного при рандомізації; суб'єкти в популяції для аналізу безпеки внесли свій вклад в аналіз в якості «тих, хто отримав лікування». Популяція аналізу згідно протоколу (PP) включала усіх суб'єктів ППА, які не порушили жодного критерію включення, не виконали жодного критерію виключення, мали вимірювання показника HbA_{1c} при скринінгу та/або рандомізації, мали принаймні 23 тижні фактичного застосування та мали щонайменше одне вимірювання показника HbA_{1c} після 23 фактичних тижнів застосування. Суб'єкти з популяції аналізу згідно протоколу внесли свій внесок в аналіз «як ті, що отримали лікування».

Періоди спостережень

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

В ході лікування: Частина періоду спостереження під час дослідження, коли суб'єкта дослідження, як очікувалося, лікували та піддавали випробуванню. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок безпеки, включаючи підтвержені явища, ЕКГ та НЯ, включаючи епізоди гіпоглікемії.

В ході лікування без препаратів резервної терапії: Цей період спостереження був підгрупою періоду спостереження «в ході лікування». Щоб уникнути можливого незрозумілого початку введення протидіабетичного рятувального препарату в кінцевих точках ефективності, інформація, зібрана після введення протидіабетичного рятувального препарату, була виключена з цього періоду спостереження. Зокрема, цей період включав спостереження, записані на дату першої дози випробованого препарату або після неї, і не зафіксовані після настання дати закінчення періоду спостереження під час лікування або початку лікування препаратами резервної терапії. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок ефективності.

Статистичний аналіз

Первинна кінцева точка: зміна від вихідного рівня до 56 тижня у показнику HbA_{1c}.

Аналіз базувався на ППА і використовувався як стандартна змішана модель для повторного вимірювання (MMRM); всі вимірювання HbA_{1c} після вихідного рівня, отримані під час усіх запланованих візитів до припинення рандомізованого лікування або до початку резервного лікування, були включені як залежні змінні; візит, лікування та країна були включені як фіксовані фактори, а вихідний рівень HbA_{1c} як

	<p>коваріата. Крім того, були включені взаємодія з точки зору візиту по лікуванню, візиту по країні та відзиту по вихідному рівню HbA_{1c}. Була використана неструктурована матриця коваріації для вимірювань HbA_{1c} в межах того самого пацієнта. Відсутні дані обробляли з припущенням про випадкові відсутні (MAR).</p> <p>Підтверджуюча вторинна кінцева точка: зміна ваги тіла від вихідного рівня до 56 тижня</p> <p>Цю кінцеву точку аналізували на тій самій моделі, що і первинну кінцеву точку, але з вихідною масою тіла в якості коваріати.</p> <p>Гіпотези</p> <p>Дві гіпотези про не меншу ефективність та чотири гіпотези про перевагу були перевірені ієрархічно:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Не менша ефективність зміни рівня HbA_{1c} для семаглутиду 1,0 мг проти ситагліптину 2. Не менша ефективність зміни рівня HbA_{1c} для семаглутиду 0,5 мг проти ситагліптину 3. Перевага у зміні показника HbA_{1c} для семаглутиду 1,0 мг проти ситагліптину 4. Перевага у зміні маси тіла для семаглутиду 1,0 мг проти ситагліптину 5. Перевага у зміні маси тіла для семаглутиду 0,5 мг проти ситагліптину 6. Перевага у зміні показника HbA_{1c} для семаглутиду 0,5 мг проти ситагліптину <p>Про не меншу ефективність та перевагу було зроблено висновок, якщо верхня межа двостороннього 95% ДІ для передбачуваної різниці HbA_{1c} на 56 тижні між семаглутидом 1,0 мг та ексенатидом EP 2,0 мг була менше 0,3% та 0% відповідно; межа переваги для зміни маси тіла становила 0 кг.</p> <p>Про не меншу ефективність було зроблено висновок, якщо верхня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу для передбачуваної різниці HbA_{1c} між семаглутидом та ситагліптином становила менше 0,3%. Аналіз про не меншу ефективність повинен був базуватися на ППА і доповнюватися аналізом популяції аналізу згідно протоколу як підтверджуючим доказом. Перевага або для зміни HbA_{1c}, або для зміни маси тіла визначалась, якщо верхня межа двостороннього 95% -ного довірчого інтервалу для розрахункової різниці нижче відповідно 0% або 0 кг.</p> <p>Аналізи чутливості</p>
--	---

	<p>Щоб дослідити робастність результатів первинного аналізу, наприклад, по відношенню до відсутніх даних було проведено 6 та 4 аналізи чутливості для первинної та підтверджуючих вторинних кінцевих точок, відповідно.</p> <p>Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Частка суб'єктів дослідження на 56 тижні, які досягли рівня HbA_{1c} ≤6,5% (≤48 ммоль/моль; ціль лікування Американської асоціації клінічних ендокринологів) і <7,0% (53 ммоль/моль; ціль Американської діабетичної асоціації) 2. Зміна рівня глюкози в плазмі крові натще від вихідного рівня на 56 тижні 3. Зміна систолічного та діастолічного артеріального тиску від вихідного рівня на 56 тижні 4. Зміна у компонентах DTSQ (опитувальника задоволеності від лікування діабету) від вихідного рівня на 56 тижні <p>Підтримуючу кінцеву точку 1 аналізували за допомогою моделі логістичної регресії, яка включала лікування та країну в якості фіксованих факторів та вихідний рівень HbA_{1c} як коваріату. Дані про відсутність відповіді на 56 тижні були перераховані з MMRM, який використовувався для первинного аналізу HbA_{1c}. Підтримуючі кінцеві точки 2, 3 і 4 аналізували, використовуючи один і той же тип моделі, як описано для первинної кінцевої точки, але з відповідним вихідним значенням в якості коваріати.</p> <p>Підтримуючі вторинні кінцеві точки безпеки</p> <p>Усі кінцеві точки безпеки були узагальнені та проаналізовані за допомогою ПАБ.</p> <p>Небажані явища, що виникли при лікуванні, були узагальнені описово. Попередньо визначені сфери безпеки, що представляють інтерес, оцінювались окремо на основі зовнішньої події, визначеної у вибраних випадках, та на основі заздалегідь визначених пошуків MedDRA серед усіх повідомлених небажаних явищ. Сфери безпеки, що представляють інтерес, визначені відділом загальної безпеки компанії Ново Нордіск А/С. Епізоди гіпоглікемії класифікували відповідно до класифікації компанії Ново Нордіск А/С та класифікації гіпоглікемії ADA. Кінцеві точки гіпоглікемічних епізодів аналізували окремо, використовуючи негативну біноміальну регресійну модель, яка включала фактори лікування та країну як фіксовані фактори та вихідне значення HbA_{1c} як коваріату. Частоту пульсу аналізували окремо за допомогою того самого типу аналізу, що і для первинної кінцевої точки, але зі значенням частоти пульсу на вихідному рівні як коваріати. Усі лабораторні дослідження були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики з використанням ПАБ</p>
--	---

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

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Сема 0,5 мг	Сема 1,0 мг	Ситагліптин	N	Всього
	N (%)	N (%)	N (%)		
Кількість суб'єктів дослідження	409	409	407		1225
Стать					
Жінки	202 (49,4)	204 (49,9)	199 (48,9)		605 (49,4)
Чоловіки	207 (50,6)	205 (50,1)	208 (51,1)		620 (50,6)
Вікова група					
18-64 років	333 (81,4)	332 (81,2)	328 (80,6)		993 (81,1)
65-74 років	69 (16,9)	70 (17,1)	71 (17,4)		210 (17,1)
75-84 років	7 (1,7)	7 (1,7)	8 (2,0)		22 (1,8)
>= 85 років	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Маса тіла (кг)					
Середнє (СВ)	89,93 (20,39)	89,21 (20,74)	89,29 (19,67)		89,48 (20,26)
Індекс маси тіла (кг/м ²)					
Середнє (СВ)	32,43 (6,22)	32,50 (6,61)	32,45 (5,81)		32,46 (6,22)
Раса					
Представники білої раси	279 (68,2)	279 (68,2)	281 (69,0)		839 (68,5)
Представники негроїдної раси або афро-американці	18 (4,4)	24 (5,9)	17 (4,2)		59 (4,8)
Нонгоноїдна	106 (25,9)	99 (24,2)	102 (25,1)		307 (25,1)
Американські індіанці або представники корінного населення	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Корінні гавайці чи інші жителі тихоокеанських островів	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Інші	6 (1,5)	7 (1,7)	7 (1,7)		20 (1,6)
Статус курця					
Поточний курець	86 (21,0)	55 (13,4)	77 (18,9)		218 (17,8)
Ніколи не палив	238 (58,2)	257 (62,8)	238 (58,5)		733 (59,8)
Колишній курець	85 (20,8)	97 (23,7)	92 (22,6)		274 (22,4)
Функція нирок					
Нормальна	260 (63,6)	268 (65,5)	275 (67,6)		803 (65,6)
Незначне порушення функції нирок	149 (36,4)	139 (34,0)	130 (31,9)		418 (34,1)
Помірне порушення функції нирок	0 (0,0)	1 (0,2)	2 (0,5)		3 (0,2)
Важка ниркова недостатність	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Термінальна стадія ниркової недостатності	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Невідомо	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)		1 (0,1)
HbA _{1c} (%)					
Середнє (СВ)	8,01 (0,92)	8,04 (0,93)	8,17 (0,92)		8,07 (0,93)
Рівень глюкози в плазмі натще (ммоль/л)					
N	395	380	379		1164
Середнє (СВ)	9,33 (2,38)	9,29 (2,22)	9,60 (2,16)		9,40 (2,26)
Тривалість діабету (років)					
Середнє (СВ)	6,44 (4,66)	6,70 (5,56)	6,60 (5,08)		6,58 (5,11)
МДЖН ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)					
N	409	408	407		1224
Середнє (СВ)	99,12 (24,87)	99,96 (21,65)	100,9 (22,73)		99,96 (23,12)

N: Кількість суб'єктів дослідження, %: Відсоток суб'єктів дослідження, ІМТ: Індекс маси тіла, МДЖН: Модифікація дієти при виробі нирок, ШКФ: розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, СВ: стандартне відхилення

20. Результати ефективності

Підтверджено перевагу семаглутиду в дозі 0,5 мг та 1,0 мг у порівнянні з ситагліптином щодо зміни показників HbA_{1c} та маси тіла від вихідного рівня до 56 тижня. Крім того, покращення кількох підтримуючих вторинних кінцевих точок було більшим при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з ситагліптином.

Первинна кінцева точка - зміна HbA_{1c}

- Перевага лікування семаглутидом у зниженні рівня HbA_{1c} від вихідного рівня до 56 тижня була продемонстрована при застосуванні обох доз у порівнянні з ситагліптином, з розрахунковою різницею в методах лікування (PPMJ) між семаглутидом 0,5 мг та ситагліптином - 0,77%-балів [-0,92; -0,62]_{95% дІ} та -1,06%-балів [-1,21; -0,91]_{95% дІ} між семаглутидом 1,0 мг та ситагліптином. Більше зниження рівня HbA_{1c} від вихідного рівня до 56 тижня спостерігалось при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг (-1,32%-балів) та 1,0 мг (-1,61%-балів) порівняно з ситагліптином (-0,55%-балів).

- Робастність результатів первинного аналізу була підтверджена 6 аналізами чутливості, які всі підтвердили статистично значуще кращий глікемічний контроль із семаглутидом порівняно з ситагліптином.

Шість аналізів чутливості показали подібні показники PPMJ в діапазоні від -0,58%-балів [-0,71; -0,44]_{95% дІ} до -0,76%-балів [-0,91; -0,61]_{95% дІ} із семаглутидом 0,5 мг проти ситагліптину та -0,79%-балів [-0,92; -0,65]_{95% дІ} до -1,06%-балів [-1,21; -0,91]_{95% дІ} із семаглутидом 1,0 мг проти ситагліптину, що підтримує переважну ефективність у глікемічному контролі.

Підтверджуюча вторинна кінцева точка - зміна у масі тіла

	<p>- Продемонстровано перевагу лікування семаглутидом у зменшенні маси тіла від вихідного рівня до 56 тижня у порівнянні з ситагліптином з РРМЛ -2,35 кг [-3,06; -1,63]_{95% ді} між семаглутидом 0,5 мг та ситагліптином та -4,20 кг [-4,91; -3,49]_{95% ді} між семаглутидом 1,0 мг та ситагліптином. Ці цифри представляють втрату ваги на -4,28 кг (-4,89%) із 95% ДІ у групі семаглутиду 0,5 мг, -6,13 кг (-6,82%) у групі семаглутиду 1,0 мг та -1,93 кг (-1,87%) у групі ситагліптину. Як для первинних, так і для підтверджуючих вторинних кінцевих точок, робастність результатів первинного аналізу, заснованого на MMRM, була підтверджена всіма аналізами чутливості, які всі повернули статистично значущі РРМЛ.</p> <p>Основні допоміжні вторинні кінцеві точки</p> <p>- Цілі лікування HbA_{1c} були досягнуті за рахунок більшої частки пацієнтів у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг порівняно з групою ситагліптину, і шанси досягти всіх трьох цілей були значно вищими для обох доз семаглутиду порівняно з ситагліптином:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c} ≤6,5% (ціль AACE) досягнуто у 53% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, 66% у групі семаглутиду 1,0 мг та 20% у групі ситагліптину, з розрахунковим співвідношенням шансів 4,39 [3,15; 6,12]_{95% ді} та 8,99 [6,36; 12,72]_{95% ді} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. - HbA_{1c} <7,0% (ціль ADA) досягнуто у 69% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, 78% у групі семаглутиду 1,0 мг та 36% у групі ситагліптину, з розрахунковим співвідношенням шансів 4,16 [3,02; 5,74]_{95% ді} та 7,92 [5,59; 11,22]_{95% ді} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. <p>- Рівень глюкози в плазмі натще значно зменшився при застосуванні семаглутиду порівняно з ситагліптином з РРМЛ -0,97 ммоль/л [-1,26; -0,69]_{95% ді} та -1,49 ммоль/л [-1,77; -1,21]_{95% ді} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. РРМЛ у РГПН у мг/дл становили -17,53 мг/дл [-22,62; -12,45]_{95% ді} та -26,87 мг/дл [-31,95; -21,79]_{95% ді} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.</p> <p>- Рівень систолічного артеріального тиску на 56 тижні був значно знижений при застосуванні семаглутиду у порівнянні з ситагліптином, при РРМЛ -2,78 мм рт.ст. [-4,59; -0,97]_{95% ді} та -3,32 мм рт.ст. [-5,13; -1,52]_{95% ді} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно у порівнянні з ситагліптином.</p> <p>- Рівень діастолічного артеріального тиску на 56 тижні був знижений у всіх групах, але не значуще відрізнявся серед трьох груп лікування.</p> <p>- Усі пункти опитувальника DTSQ покращились на 56-му тижні у всіх групах лікування, причому більшість покращень були значно більшими при застосуванні семаглутиду 1,0 мг у порівнянні з ситагліптином, включаючи підсумковий бал показника «задоволеності лікуванням», який мав РРМЛ 0,83 [0,18; 1,48]_{95% ді} у групі семаглутиду 0,5 мг проти ситагліптину та 1,46 [0,81; 2,11]_{95% ді} у групі семаглутиду 1,0 мг проти ситагліптину.</p>
21. Результати безпеки	<p>Протягом 56 тижнів лікування семаглутид та ситагліптин, як правило, були безпечними та добре переносились.</p> <p>Загальний профіль безпеки НЯ</p> <p>- Під час дослідження було 6 смертей: 2 у групі семаглутиду 0,5 мг («ішемічна кардіоміопатія» та «серцево-судинні розлади»), 1 у групі семаглутиду 1,0 мг («кардіореспіраторна зупинка») і 3 у групі</p>

ситагліптину («ішемічний інсульт», «дорожньо-транспортна пригода» та «смерть»). Усі ці смерті дослідник оцінив як малоймовірно пов'язані з досліджуванним препаратом.

- У період спостереження «в ході лікування» частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про будь-яке НЯ, були порівнянними між семаглутидом та ситагліптином, тоді як показники НЯ були вищими для обох доз семаглутиду (0,5 мг: 74,8%, 333,7 явища на 100 ПРВ; 1,0 мг: 71,4%, 315,2 явища на 100 ПРВ), ніж у групі ситагліптину (71,7%, 234,8 явища на 100 ПРВ). Різниця головним чином обумовлена більшою кількістю шлунково-кишкових НЯ, про які повідомлялося у групі семаглутиду, ніж у групі ситагліптину.

- У всіх групах лікування понад 95% усіх НЯ були легкого або середнього ступеня тяжкості, а суб'єкти дослідження одужали або одужували після більш ніж 80% НЯ наприкінці дослідження.
- НЯ, про які найчастіше повідомлялося у групі семаглутиду знаходились у межах КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту», тоді як НЯ, про які найчастіше повідомляли у пацієнтів, які отримували ситагліптин, знаходились у межах КСО «інфекції та інвазії».

- Частка суб'єктів, які повідомляли про СНЯ, була низькою у всіх 3 групах лікування: 55 СНЯ повідомили 30 суб'єктів дослідження у групі семаглутиду 0,5 мг, 37 СНЯ повідомили 30 суб'єктів дослідження у групі семаглутиду 1,0 мг та 39 СНЯ повідомили 29 суб'єктів дослідження у групі ситагліптину. Не було послідовної закономірності у зареєстрованих СНЯ серед груп лікування або переважних термінах (ПТ).

- Про СНЯ у КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту» повідомляли частіше при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, ніж семаглутиду 1,0 мг або ситагліптину. Повідомлялося про СНЯ у межах КСО «порушення з боку нервової системи», насамперед «ішемічний інсульт», при застосуванні ситагліптину частіше, ніж при застосуванні будь-якої дози семаглутиду, хоча загальна кількість явищ була низькою. Для решти СНЯ не було послідовної схеми для груп лікування та ПТ.

- Частка суб'єктів, які повідомляли про НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, була вищою при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг та 1,0 мг у порівнянні з ситагліптином (8,1%, 9,5% та 2,9% відповідно). Відмінності між групами лікування в основному були зумовлені вищими показниками ШКНЯ, що призвели до передчасного припинення лікування у групах семаглутиду 1,0 мг та семаглутиду 0,5 мг, ніж у групі ситагліптину.

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

Гіпоглікемія

- Важких епізодів гіпоглікемії не спостерігалось при застосуванні жодної дози семаглутиду; 2 важких епізоди сталися з ситагліптином.
- Повідомлялося про більш важкі або РГК-підтверджені симптоматичні епізоди гіпоглікемії із застосуванням семаглутиду 0,5 мг (7 епізодів) та ситагліптину (5 епізодів), ніж при застосуванні семаглутиду 1,0 мг (2 епізоди).

	<p>- Шанси виникнення «важкої або РГК-підтвердженої симптоматичної» гіпоглікемії суттєво не відрізнялись між семаглутидом та ситагліптином.</p> <p>Зони безпеки особливої уваги</p> <p>- Шлунково-кишкові розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> - Шлунково-кишкові розлади були НЯ про які найчастіше повідомляли у цьому дослідженні. НЯ, про які найчастіше ($\geq 5\%$) повідомляли були: «нудота», «діарея», «блювота», «диспепсія» та «запор» у спадному порядку, про які повідомляла більша частка пацієнтів як у групі семаглутиду 0,5 мг (4,4% до 17,8% пацієнтів), так і у групі семаглутиду 1,0 мг (4,9% до 17,6% пацієнтів), в порівнянні з групою ситагліптину (2,0% до 7,4% пацієнтів). - НЯ були в основному легкими або середніми за ступенем тяжкості. Вісімнадцять (18) пацієнтів повідомили про 25 шлунково-кишкових СНЯ: 11 – у групі семаглутиду 0,5 мг із 16 явищами, 4 – у групі семаглутиду 1,0 мг із 5 явищами та 3 – у групі ситагліптину із 4 явищами. - Більшість явищ відбувалися протягом перших 12-14 тижнів лікування, а медіана тривалості шлунково-кишкових НЯ «нудота», «діарея» та «блювота» становила від 1 до 8 днів у всіх групах лікування. - Жоден із суб'єктів дослідження, які повідомляли про ШКНЯ із застосуванням семаглутиду 0,5 мг або 1,0 мг, не повідомляв про дегідратацію, що призводила до порушення функції нирок, згідно з НЯ, зафіксованими за результатами пошуку MedDRA щодо «гострої ниркової недостатності». <p>- Серцево-судинні розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> - Шістнадцять (16) серцево-судинних явищ у 11 суб'єктів дослідження було підтверджено експертною оцінкою про явища. З них про 13 явищ у 9 суб'єктів дослідження повідомлялося протягом періоду спостереження «в ході лікування», про 2 явища у 1 суб'єкта дослідження у групі семаглутиду 1,0 мг протягом періоду спостереження «у дослідженні» та про 1 явище у 1 суб'єкта із групи семаглутиду 1,0 мг було повідомлено після закінчення випробовування. Частки пацієнтів із серцево-судинними явищами та тип явищ були збалансовані у всіх групах лікування. - Усі 16 явищ були серйозними, і 5 з них мали летальний результат. Один (1) випадок «застійна кардіоміопатія» був оцінений дослідником як можливо пов'язаний із досліджуваним препаратом, і призвів до передчасного припинення лікування. Решта явищ були оцінені як малоімовірно пов'язані з досліджуваним препаратом, і мали результати одужання; більшість явищ не призвели до змін у дозуванні досліджуваного препарату. - У пацієнтів, які отримували 1,0 мг семаглутиду, спостерігалось значне збільшення частоти пульсу від початкового рівня до кінця лікування порівняно із групою ситагліптину з РРМЛ 1,27 уд/хв [0,11; 2,42]_{95% ді}; різниця в лікуванні між семаглутидом 0,5 мг та ситагліптином не була статистично значущою при РРМЛ 1,02 уд/хв [-0,12; 2,17]_{95% ді}.
--	--

- Про НЯ, пов'язані з артеріальним тиском, повідомляла більша частка пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, ніж у групі семаглутиду 1,0 мг або ситагліптину («гіпертензія»: 4,2% проти 2,9% та 2,9% відповідно; «гіпотензія»: 1,2% проти 0,5% та 0,2% відповідно).
- Більшість (89-93%) вимірювань ЕКГ в обох групах лікування були «нормальними» або «значення відхилялися від норми, і було клінічно не значущими» на початковому етапі та на 56-му тижні. Було 6 пацієнтів, які переходили від «нормальних» значень на початковому рівні до «тих, відхилялися від норми, були клінічно значущими» в кінці лікування (56 тиждень): 2 у групі семаглутиду 0,5 мг, 3 у групі семаглутиду 1,0 мг і 1 у групі ситагліптину. Було 7 пацієнтів, які переходили від «нормальних» значень на початковому рівні до «відхилялися від норми, були клінічно значущими» в кінці випробування (61 тиждень): 1 у групі семаглутиду 0,5 мг, 6 у групі семаглутиду 1,0 мг і 0 у групі ситагліптину.

-Панкреатит

- При застосуванні семаглутиду 0,5 мг 3 випадки підозри на панкреатит підтвердили як «легкий гострий панкреатит», а 1 випадок - як «хронічний панкреатит». При застосуванні семаглутиду 1,0 мг 1 випадок був підтверджений як «хронічний панкреатит». Два з цих явища (1 з кожною дозою семаглутиду) призвели до передчасного припинення лікування. Жодного випадку підозри на панкреатит при застосуванні ситагліптину не підтверджено.
- Лікування семаглутидом викликало середнє збільшення значень активності ліпази та амілази, які були значно вищими, ніж при застосуванні ситагліптину. Переважна більшість випробовуваних мали активність амілази та ліпази <2xВМН протягом усього дослідження, а багато пацієнтів з активністю ліпази або амілази > 5x та > 2xВМН, відповідно, мали лише поодинокі випадки виходу за межі активності (76% тих, у кого показники ліпази вищі і 53% тих, у кого амілаза має вищі значення). Дванадцять (12) із 38 пацієнтів із підвищеною активністю ліпази (> 5xВМН) та 8 із 34 пацієнтів із підвищеною активністю амілази (> 2xВМН) також повідомляли про гепатобіліарні або панкреатитні НЯ або супутні ШКНЯ під час дослідження. Клінічна значимість цих висновків наразі невідома.

- Гепатобіліарні розлади

- У пошуках MedDRA виявлено загалом 24 явища порушень зі сторони жовчного міхура у 23 пацієнтів: 4 явища у групі семаглутиду 0,5 мг, 11 у групі семаглутиду 1,0 мг та 9 у групі ситагліптину. Більшість явищ (14 з 24) повідомлялося як «жовчнокам'яна хвороба». Було 7 СНЯ, пов'язаних з гепатобіліарними розладами: 4 явища «жовчнокам'яної хвороби», 2 явища «гострого холециститу» та 1 явище «холециститу». Жодне з явищ не призвело до передчасного припинення лікування. Було 4 пацієнти з помітною швидкою втратою ваги на момент виникнення «жовчнокам'яної хвороби»

	<p>(діапазон: від -7,0 до -12 кг; дні клінічного випробування початку: 88–198).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Загалом рівень печінкових проб коливався; 2 суб'єкти дослідження мали активність АЛТ > 5xВМН, 2 суб'єкти дослідження мали активність АСТ > 5xВМН і 1 суб'єкт дослідження мав активність АЛТ > 5xULN, хоча загальних білірубінових відхилень не виявлено. Середнє зниження активності АЛТ та АСТ від вихідного рівня до 56 тижня було більшим при застосуванні обох доз семаглутиду, ніж при застосуванні ситагліптину. Середні зміни АЛП та загального білірубіну від вихідного рівня до 56 тижня були порівнянними між семаглутидом та ситагліптином. - Новоутворення: <ul style="list-style-type: none"> - Загалом 29 явищ у 26 суб'єктів дослідження було підтверджено як новоутворення (включаючи новоутворення щитовидної залози) шляхом експертного оцінювання: 4 явища у 4 суб'єктів дослідження у групі семаглутиду 0,5 мг, 12 явищ (1 повідомлено після закінчення випробування) у 11 суб'єктів дослідження у групі семаглутиду 1,0 мг та 13 явищ у 11 пацієнтів у групі ситагліптину. Три (3) новоутворення у групі семаглутиду 1,0 мг та 2 у групі ситагліптину класифікували як злоякісні; жодне новоутворення не було класифіковане як злоякісне у групі семаглутиду 0,5 мг. Одне (1) новоутворення у групі ситагліптину було класифіковано як дозлякісне. - Серед усіх зареєстрованих новоутворень (16 у групі семаглутиду 0,5 мг, 26 у групі семаглутиду 1,0 мг та 22 у групі ситагліптину) не було виявлено скупчення у певних органах. - Захворювання щитовидної залози: <ul style="list-style-type: none"> - Було 1 підтвержене ЕАС явище захворювання щитовидної залози, що вимагало тиреоїдектомії (семаглутид 0,5 мг) і 3 підтверджених новоутворення щитовидної залози (2 у групі семаглутиду 1,0 мг і 1 у групі ситагліптину). - Не було клінічно значущих змін у показниках кальцитоніну протягом усього періоду лікування в межах або серед груп лікування. - Порушення функції нирок: <ul style="list-style-type: none"> - Під час випробування повідомлялося про одинадцять (11) НЯ, пов'язаних з пошуком MedDRA щодо гострої ниркової недостатності (6, 1 та 4 НЯ у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно). Усі ці явища, крім 1 («ниркова недостатність» із застосуванням семаглутиду 0,5 мг) були несерйозними; жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування. - Не спостерігалось клінічно значущих змін інших показників лабораторних показників нирок протягом часу в межах та між групами лікування. - НЯ, пов'язані з імуногенністю та реакції на місці ін'єкції - Під час пошуку MedDRA виявлено 58 алергічних реакцій у 48 суб'єктів дослідження (24, 12 та 22 явища у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно); про ПТ повідомлялося в різних КСО, але більшість з них були пов'язані з порушеннями з боку шкіри або дихальної системи. Чотири (4) явища у 3 суб'єктів
--	--

	<p>дослідження були серйозними, і всі вони трапились із семаглутидом; жодне з цих СНЯ не призвело до передчасного припинення лікування. П'ять (5) несерйозних явищ («набряк повік» і «гіперчутливість» [про обох повідомляв той самий пацієнт з групи ситагліптину], «набряк обличчя» та «дерматит» [2 явища]) призвели до передчасного припинення лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Загалом у 6 пацієнтів, які отримували семаглутид, було виявлено позитивні результати щодо антисемаглутидних антитіл, і з них 3 мали антитіла, які перехресно реагували з ендogenousним GLP-1. Усі пацієнти, окрім 1, з позитивними антисемаглутидними антитілами мали низький рівень антитіл протягом усього дослідження; найвищий рівень антисемаглутидних антитіл становив 12,95% В/Т, що спостерігалось у 1 пацієнта на 61 тиждні у групі семаглутиду 1,0 мг. Жодне з антитіл не мало здатності нейтралізувати семаглутид або природний GLP-1. Наявність антисемаглутидних антитіл не призвело до збільшення рівня HbA_{1c} у цих пацієнтів. - Десять (10) явищ «імунокомплексного захворювання» у 9 суб'єктів дослідження (3, 2 та 5 явищ у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно) були зафіксовані заздалегідь визначеним пошуком MedDRA. Не було явної закономірності щодо типу чи розподілу явищ. Усі явища були несерйозними, і жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування. - П'ять (5) явищ «реакцій у місці ін'єкції» у 5 суб'єктів дослідження (2, 1 та 2 явищ у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно) були зафіксовані заздалегідь визначеним пошуком MedDRA. Усі вони були несерйозними, і жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування. <p>- Помилки в застосуванні препарату</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дванадцять (12) помилок у застосуванні препарату (5, 5 та 2 явища у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно) були зафіксовані заздалегідь визначеним пошуком MedDRA. Усі вони були несерйозними, і жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування. <p>- Передозування</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дев'ять (9) явищ, пов'язаних із передозуванням (5, 3 та 1 явище у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно), були зафіксовані заздалегідь визначеним пошуком MedDRA. Усі вони були несерйозними, і жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування. <p>- Не повідомлялося про явища в зоні безпеки, при якій підозрюється передача збудника інфекції через досліджуваний препарат. Не повідомлялося про відповідні клінічні висновки в межах рідкісних явищ у зоні безпеки.</p> <p>Інші клінічні лабораторні дослідження, фізичний огляд та вагітність</p> <ul style="list-style-type: none"> - Для біохімічних або гематологічних лабораторних показників, не представлених у сферах безпеки, що представляють інтерес, не спостерігалось жодних клінічно значущих змін.
--	---

	<p>- Клінічно значущих відмінностей у лікуванні у результатах фізичного огляду не спостерігалось.</p> <p>- У ході дослідження не повідомлялося про вагітність.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Ефективність та безпеку семаглутиду один раз на тиждень у дозах 0,5 мг та 1,0 мг проти ситагліптину один раз на добу оцінювали через 56 тижнів у пацієнтів із Д2Т:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Перевага у глікемічному контролі підтверджена при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з ситагліптином. - Перевага щодо зниження маси тіла була підтверджена при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з ситагліптином. - І семаглутид, і ситагліптин добре переносились, і не було виявлено жодних непередбачених проблем безпеки: <ul style="list-style-type: none"> - Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про НЯ, була порівнянна в усіх групах лікування, але частота НЯ була вищою для обох доз семаглутиду, ніж у групі ситагліптину, який в основному зумовлював ШКНЯ. Більше пацієнтів повідомляли про нудоту, діарею та блювоту із застосуванням семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг, ніж із ситагліптином. - Порівняльна частка суб'єктів дослідження, які повідомляють про СНЯ, у групах лікування - Більшість суб'єктів дослідження припинили лікування через НЯ із застосуванням семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг, ніж при застосуванні ситагліптину.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ № 8
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ефективність та безпека семаглутиду один раз на тиждень проти плацебо як доповнення до базового інсуліну окремо або базального інсуліну у поєднанні з метформіном у пацієнтів із діабетом 2 типу (D2T).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 01 грудня 2014 року Дата завершення: 21 листопада 2015 року
8. Країни, де проводилося	Випробування проводилось у 90 центрах у 5 країнах, а саме: Німеччина: 10 центрів; Японія: 6 центрів; Сербія: 4 центри; Словаччина: 5 центрів; США: 65 центрів.

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	Всього було заплановано рандомізувати 390 суб'єктів дослідження, було обстежено 534 суб'єкти дослідження та рандомізовано 397 суб'єктів дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Продемонструвати перевагу дозування двох рівнів дози (0,5 мг та 1,0 мг) семаглутиду один раз на тиждень у порівнянні з плацебо щодо глікемічного контролю у пацієнтів із Д2Т на базальному інсуліні. <p>Вторинні цілі:</p> <p>Порівняти ефект дозування один раз на тиждень двох рівнів дози семаглутиду (0,5 мг та 1,0 мг) проти плацебо у пацієнтів з Д2Т на базальному інсуліні щодо:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Індукування та підтримки схуднення - Інших параметрів ефективності, безпеки, переносимості та результатів, про які повідомляє пацієнт (PRO)
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було багатонаціональне, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, з паралельними групами, плацебо-контрольоване дослідження для оцінки ефективності та безпеки семаглутиду, із застосуванням один раз на тиждень, як доповнення до базального інсуліну у дорослих пацієнтів із Д2Т. Період дослідження складався з 2-тижневого скринінгового періоду, за яким слідував 30-тижневий рандомізований період лікування та 5-тижневий період подальшого спостереження. Суб'єкти дослідження з Д2Т, які не досягли адекватного контролю одним лише базальним інсуліном або в комбінації з метформіном, були рандомізовані у співвідношенні 2:2:1:1, щоб отримувати або дозу семаглутиду 0,5 мг, або 1,0 мг один раз на тиждень, або відповідні дози плацебо як додаток до лікарського засобу фонові терапії до початку клінічного дослідження. Рандомізацію стратифікували за рівнем HbA_{1c} під час скринінгу ($\leq 8,0\%$ або $> 8,0\%$) та використання метформіну (так чи ні). Усі рандомізовані суб'єкти доослідження дотримувались фіксованого режиму ескалації дози, щоб досягти підтримуючої дози семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг або плацебо. Після досягнення підтримуючої дози дозу не можна було змінювати протягом решти періоду дослідження.</p> <p>Компанія «Ново Нордіск» створила внутрішній комітет з безпеки семаглутиду, що здійснює постійний нагляд за безпекою засліплених показників безпеки. Зовнішній Комітет з моніторингу даних (КМД) оцінював усі важкі серцево-судинні небажані явища (засліплені) із повної програми розробки фази 3а, включаючи це дослідження. Було створено незалежний експертний комітет щодо зовнішніх явищ (ЕАС), який здійснював постійну експертизу, стандартизацію та оцінку вибраних небажаних явищ.</p>
12. Основні критерії включення	Суб'єктами дослідження були чоловіками чи жінками, віком ≥ 18 років (≥ 20 років для японських суб'єктів дослідження) з діагнозом Д2Т та при стабільному лікуванні діабету лише базальним інсуліном або в

	поєднанні з метформіном протягом 90 днів до скринінгу, з HbA _{1c} 7,0-10,0% (53-86 ммоль/моль) обидва включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Семаглутид розчин для ін'єкцій, 1,34 мг/мл у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл, вводили у дозах 0,5 мг або 1,0 мг один раз на тиждень в якості підшкірних ін'єкцій у стегно, черевну порожнину або плече в будь-який час доби незалежно від прийому їжі. Номери партій семаглутиду (термін придатності): DV40174 (13 лютого 2016 року).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Семаглутид плацебо постачався у 1 попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл і вводився в якості підшкірних ін'єкцій в однаковому обсязі, як семаглутид, у дозах 0,5 мг або 1,0 мг. Склад плацебо відповідав складу лікарського препарату семаглутиду, але за відсутності активного фармацевтичного інгредієнта. Номери партій плацебо (термін придатності): DV40008 (13 лютого 2016 року).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	HbA _{1c} , маса тіла, рівень глюкози в плазмі натще, доза інсуліну, систолічний та діастолічний артеріальний тиск та результати опитувальника задоволеності від лікування діабету, про які повідомляють пацієнти ([DTSQs])
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, що виникли при лікуванні (НЯ, включаючи задалегідь визначені медичні явища, що становлять особливий інтерес, і які розглядаються незалежним зовнішнім експертним комітетом), епізоди гіпоглікемії, ЧСС та лабораторні показники безпеки.
18. Статистичні методи	Розрахунок статистичної потужності Розрахунок обсягу вибірки базувався на первинній кінцевій точці (зміна показників HbA _{1c} після 30 тижнів лікування) та підтверджуючій вторинній кінцевій точці (зміна маси тіла після 30 тижнів лікування). Попередньо було зазначено, що групи плацебо слід об'єднати, припустивши, що не існує кореляції між зміною показників HbA _{1c} через 30 тижнів та введеним обсягом плацебо. Загалом 390 пацієнтів, які приймали участь в дослідженні мали бути рандомізовані у співвідношенні 2:2:1:1 (тобто 130 суб'єктів дослідження у кожній з трьох груп у статистичному аналізі). Розрахунок обсягу вибірки базувався на одночасному задоволенні всіх чотирьох підтверджуючих гіпотез, перевазі в зміні (від вихідного рівня до 30 тижнів лікування) показників HbA _{1c} та зміні маси тіла для обох рівнів дози семаглутиду порівняно з плацебо. Всі підтверджувальні тести вважалися незалежними, і для кожної з гіпотез розрахунок потужності базувався на t-статистиці за припущень одностороннього критерію розміром 2,5%. Для зміни рівнів HbA _{1c} передбачається справжня різниця (семаглутид мінус плацебо) -0,5% та стандартне відхилення (СВ) 1,1%. Крім того, передбачається 50% збереження ефективності для передбачуваних 20% пацієнтів, які припиняють рандомізоване лікування, даючи очікувану різницю в лікуванні -0,45%, що є кількістю, використаною при розрахунку потужності. Загалом 130 суб'єктів дослідження на групу давали б 91% потужність, щоб зробити висновок про перевагу у HbA _{1c}

для порівняння дози семаглутиду та плацебо. Для зміни маси тіла, якщо передбачається справжня різниця -2,5 кг, СВ 4,0 кг та такий же показник утримання ефективності та процент пацієнтів, припинивших лікування, як припускається, очікується різниця в лікуванні -2,25 кг. З урахуванням вищезазначених припущень, загалом 130 суб'єктів дослідження на групу давали б понад 99% граничної потужності для висновку про перевагу у масі тіла для порівняння дози семаглутиду проти плацебо. Якщо припустити однаковий ефект на HbA_{1c} та масу тіла для двох рівнів дози семаглутиду, загальна потужність щодо одночасного демонстрування переваги двох рівнів дози семаглутиду в порівнянні з плацебо у HbA_{1c} та маси тіла становила б 82%.

Визначення популяції для аналізу

Як популяція повного аналізу (ППА), так і популяція для аналізу безпеки (ПАБ) включали всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримували принаймні одну дозу рандомізованого семаглутиду або плацебо, але суб'єкти ППА та ПАБ сприяли оцінці на основі їх рандомізованого та фактичного лікування відповідно.

Періоди спостережень

У дослідженні: Часовий період являє собою проміжок часу, протягом якого суб'єкта дослідження вважали учасником випробування (після рандомізації) і де дані збирали систематично. Цей період використовувався для допоміжних аналізів як ефективності, так і безпеки. В ході лікування: Період спостереження є підгрупою періоду спостереження «у дослідженні», коли пацієнт вважався підданим впливу досліджуваного препарату. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок безпеки, включаючи підтвержені явища, електрокардіограми (ЕКГ), НЯ та епізоди гіпоглікемії. В ході лікування без препаратів резервної терапії: інформація, яка була зібрана після початку протидіабетичної терапії, була виключена з цього періоду спостереження. Зокрема, цей період включав спостереження, записані на дату першої дози випробуваного препарату або після неї, і не зафіксовані після настання дати закінчення періоду спостереження під час лікування або початку лікування препаратами резервної терапії. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок ефективності.

Статистичний аналіз

Для первинної кінцевої точки HbA_{1c} та підтверджуючої вторинної кінцевої точки маси тіла планувалося перевірити перевагу щодо семаглутиду 1,0 мг у порівнянні з плацебо та семаглутиду 0,5 мг у порівнянні з плацебо. Частота появи помилок типу 1 з поправкою на ефект множинних порівнянь для перевірки 4 підтверджуючих гіпотез в сильному сенсі зберігався на рівні 5% (двосторонній). Висновок про перевагу при лікуванні за допомогою кожної дози семаглутиду порівняно з плацебо через 30 тижнів оцінювався ієрархічно згідно з задалегідь визначеною послідовністю. Затверджувалася перевага або

зміни рівня HbA_{1c}, або зміни у масі тіла, якщо верхня межа двостороннього 95% ДІ для передбачуваної різниці була нижче 0% або 0 кг відповідно.

Первинна кінцева точка

Зміна від вихідного рівня до 30 тижня у показнику HbA_{1c}:

Первинна кінцева точка Зміна від вихідного рівня до 30 тижня у HbA_{1c}: Аналізи базувались на ППА. Первинна кінцева точка була проаналізована за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань (MMRM). MMRM включала лікування, країну та змінну стратифікації (HbA_{1c} при скринінгу та застосуванні метформіну) як фіксовані фактори та вихідний рівень HbA_{1c} як коваріату. Усі фактори та коваріати були вкладені в рамках візиту. Припускали неструктуровану матрицю коваріації в межах суб'єктів дослідження, тим самим припускаючи, що вимірювання від різних суб'єктів дослідження були незалежними. Відсутні дані обробляли з припущенням про випадкові відсутні (MAR). Для оцінки робастності висновків первинного аналізу та, отже, потенційного впливу відсутніх даних, було проведено 4 попередньо визначених аналізи чутливості для первинної кінцевої точки та підтверджуючої вторинної кінцевої точки з використанням набору даних ППА: MMRM для завершених випадків. Аналіз даних методом переносу даних останнього спостереження вперед (LOCF) для порівняння з попередніми клінічними випробуваннями щодо діабету. Для підходу, що базується на моделі, що враховує механізм вибування (PMM), ефект семаглутиду поступово усувався шляхом введення відсутніх даних у групи семаглутиду, припускаючи, що їхні траєкторії відповіді відповідали траєкторіям групи плацебо. Нарешті, для всіх даних, зібраних після рандомізації, був використаний аналіз змішаної моделі для повторного вимірювання (MMRM), який проводився в ході випробування, незалежно від того, чи були пацієнти на або поза лікуванням, чи отримували резервні препарати, і був включений для порівняння очікуваного результату первинної оцінки (ефект де-юре) визначений в цьому дослідженні з (фактичним) результатом ефективності.

Підтверджуюча вторинна кінцева точка

Зміна ваги тіла від вихідного рівня до 30 тижня: Цю кінцеву точку аналізували на тій самій моделі, що і первинну кінцеву точку, але з вихідною масою тіла в якості коваріати.

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності

Зміна від вихідного рівня до тижня 30 у:

- Рівні глюкози в плазмі натще
- Систолічному та діастолічному артеріальному тиску

Ці кінцеві точки аналізували, використовуючи той самий тип моделі, що описаний для первинної кінцевої точки, але з відповідним вихідним значенням в якості коваріати.

- DTSQ

Кінцеві точки результатів, отриманих від пацієнтів PRO аналізували за допомогою коваріаційного аналізу замість моделі MMRM, оскільки ці

	<p>кінцеві точки оцінювали лише під час вихідного візиту та візиту в кінці лікування.</p> <p>- Доза інсуліну</p> <p>Дозу інсуліну аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA) з урахуванням змінної терапії, країни та стратифікації (рівень HbA_{1c} при скринінгу [$\leq 8,0\%$ або $> 8,0\%$], схрещений із застосуванням метформіну [так чи ні]; рівні 2 на 2) в якості фіксованих факторів, а вихідної дози інсуліну в якості коваріати.</p> <p>Суб'єкти дослідження, які після 30 тижнів лікування досягають (так/ні):</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c} $< 7,0\%$ (53 ммоль/моль) ціль Американської діабетичної асоціації - HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ (48 ммоль/моль) Американської асоціації клінічних ендокринологів <p>Ці кінцеві точки аналізували окремо, але в одній моделі логістичної регресії із співвідношенням шансів та 95% ДІ. Модель включала змінні лікування, країни та стратифікації як фіксовані фактори та вихідний рівень HbA_{1c} в якості коваріати. Дані про відсутність відповіді через 30 тижнів були зараховані з MMRM, якавикористовувалась для первинного аналізу HbA_{1c}.</p> <p>Підтримуючі вторинні кінцеві точки безпеки</p> <p>Усі кінцеві точки безпеки були узагальнені та проаналізовані за допомогою ПАБ. Небажані явища, що виникли при лікуванні, були узагальнені описово. Попередньо визначені групи НЯ, що представляють інтерес, оцінювались на основі пошукових запитів у Медичному словнику для регуляторної діяльності (MedDRA версія 18.0). Ці групи були визначені визначені відділом загальної безпеки компанії Ново Нордиск А/С і складались із заздалегідь визначених бажаних термінів. Епізоди гіпоглікемії класифікували відповідно до класифікації компанії Ново Нордиск А/С та класифікації гіпоглікемії ADA. Епізоди гіпоглікемії, що виникали під час лікування, були описані описово та представлені як частота епізодів на 100 пацієнто-років впливу (ПРВ). Частоту пульсу аналізували окремо за допомогою того самого типу методів, що і для первинної кінцевої точки, але зі значенням частоти пульсу на вихідному рівні як коваріати. Усі лабораторні оцінки були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики з використанням ПАБ. Важливо, що для подання даних усіх кінцевих точок слово значуще використовується лише за умови статистичного аналізу.</p>																																																																																																																																																									
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Сема 0, 5 мг</th> <th colspan="2">Сема 1,0 мг</th> <th colspan="2">Платібо</th> <th colspan="2">Всього</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>(%)</th> <th>N</th> <th>< % ></th> <th>N</th> <th>N</th> <th>N</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість суб'єктів дослідження</td> <td>132</td> <td></td> <td>131</td> <td></td> <td>133</td> <td></td> <td>396</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>58</td> <td>(43,9)</td> <td>54</td> <td>(41,2)</td> <td>62</td> <td>(46,6)</td> <td>174</td> <td>(43,9)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>74</td> <td>(56,1)</td> <td>77</td> <td>(58,8)</td> <td>71</td> <td>(53,4)</td> <td>222</td> <td>(56,1)</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє (СВ)</td> <td>59,1</td> <td>(10,3)</td> <td>58,5</td> <td>(9,0)</td> <td>58,8</td> <td>(10,9)</td> <td>58,8</td> <td>(10,1)</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє (СВ)</td> <td>92,74</td> <td>(19,57)</td> <td>92,49</td> <td>(22,23)</td> <td>89,88</td> <td>(21,06)</td> <td>91,70</td> <td>(20,97)</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м²)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє (СВ)</td> <td>32,77</td> <td>(6,01)</td> <td>32,00</td> <td>(6,41)</td> <td>31,77</td> <td>(6,05)</td> <td>32,18</td> <td>(6,16)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Американські індіанці або представники корінного населення</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїди</td> <td>19</td> <td>(14,4)</td> <td>23</td> <td>(17,6)</td> <td>24</td> <td>(18,0)</td> <td>66</td> <td>(16,7)</td> </tr> <tr> <td>Представники негроїдної раси або афро-американці</td> <td>4</td> <td>(3,0)</td> <td>9</td> <td>(6,9)</td> <td>8</td> <td>(6,0)</td> <td>21</td> <td>(5,3)</td> </tr> <tr> <td>Корінні гавайці чи інії</td> <td>1</td> <td>(0,8)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>0</td> <td>(0,0)</td> <td>1</td> <td>(0,3)</td> </tr> </tbody> </table>		Сема 0, 5 мг		Сема 1,0 мг		Платібо		Всього			N	(%)	N	< % >	N	N	N	(%)	Кількість суб'єктів дослідження	132		131		133		396		Стать									Жінки	58	(43,9)	54	(41,2)	62	(46,6)	174	(43,9)	Чоловіки	74	(56,1)	77	(58,8)	71	(53,4)	222	(56,1)	Вік (роки)									Середнє (СВ)	59,1	(10,3)	58,5	(9,0)	58,8	(10,9)	58,8	(10,1)	Маса тіла (кг)									Середнє (СВ)	92,74	(19,57)	92,49	(22,23)	89,88	(21,06)	91,70	(20,97)	Індекс маси тіла (кг/м ²)									Середнє (СВ)	32,77	(6,01)	32,00	(6,41)	31,77	(6,05)	32,18	(6,16)	Раса									Американські індіанці або представники корінного населення	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	Монголоїди	19	(14,4)	23	(17,6)	24	(18,0)	66	(16,7)	Представники негроїдної раси або афро-американці	4	(3,0)	9	(6,9)	8	(6,0)	21	(5,3)	Корінні гавайці чи інії	1	(0,8)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,3)
	Сема 0, 5 мг		Сема 1,0 мг		Платібо		Всього																																																																																																																																																			
	N	(%)	N	< % >	N	N	N	(%)																																																																																																																																																		
Кількість суб'єктів дослідження	132		131		133		396																																																																																																																																																			
Стать																																																																																																																																																										
Жінки	58	(43,9)	54	(41,2)	62	(46,6)	174	(43,9)																																																																																																																																																		
Чоловіки	74	(56,1)	77	(58,8)	71	(53,4)	222	(56,1)																																																																																																																																																		
Вік (роки)																																																																																																																																																										
Середнє (СВ)	59,1	(10,3)	58,5	(9,0)	58,8	(10,9)	58,8	(10,1)																																																																																																																																																		
Маса тіла (кг)																																																																																																																																																										
Середнє (СВ)	92,74	(19,57)	92,49	(22,23)	89,88	(21,06)	91,70	(20,97)																																																																																																																																																		
Індекс маси тіла (кг/м ²)																																																																																																																																																										
Середнє (СВ)	32,77	(6,01)	32,00	(6,41)	31,77	(6,05)	32,18	(6,16)																																																																																																																																																		
Раса																																																																																																																																																										
Американські індіанці або представники корінного населення	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)																																																																																																																																																		
Монголоїди	19	(14,4)	23	(17,6)	24	(18,0)	66	(16,7)																																																																																																																																																		
Представники негроїдної раси або афро-американці	4	(3,0)	9	(6,9)	8	(6,0)	21	(5,3)																																																																																																																																																		
Корінні гавайці чи інії	1	(0,8)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,3)																																																																																																																																																		

жителі тихоокеанських островів								
Представники білої раси	108	(81,8)	98	(74,8)	101	(75,9)	307	(77,5)
Інді	0	(0,0)	1	(0,8)	0	(0,0)	1	(0,3)
Статус курця								
Погочний курець	28	(21,2)	25	(19,1)	23	(17,3)	76	(19,2)
Ніколи не палив	60	(45,5)	65	(49,6)	69	(51,9)	194	(49,0)
Ковшній курець	44	(33,3)	41	(31,3)	41	(30,8)	126	(31,8)
Функція нирок								
Нормальна	65	(49,2)	70	(53,4)	66	(49,6)	201	(50,8)
Незначне порушення функції нирок	55	(41,7)	49	(37,4)	56	(42,1)	160	(40,4)
Помірне порушення функції нирок	12	(9,1)	12	(9,2)	11	(8,3)	35	(8,8)
Важка ниркова недостатність	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Термінальна стадія ниркової недостатності	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
HbA _{1c} (%)								
N	132		131		133		396	
Середнє (СВ)	8,36	(0,83)	8,31	(0,82)	8,42	(0,88)	8,37	(0,84)
Рівень глюкози в плазмі натще (ммоль/л)								
N	130		1308,46		132	(2,59)	392	
Середнє (СВ)	8,94	(3,46)		(2,83)	8,55		8,65	(2,98)
Тривалість діабету (років)								
N	132		131		132		395	(7,79)
Середнє (СВ)	12,91	(7,59)	13,74	(7,82)	13,30	(7,98)	13,32	
МДХН рПДФ(мг/хл/1,73 м ²)								
N	132		131		133		396	
Середнє (СВ)		91,88 (26,30)		91,06 (23,41)		90,97 (25,37)		91,30 (25,00)

20. Результати ефективності

Ефект лікування семаглутидом (0,5 мг та 1,0 мг) для підшкірного введення один раз на тиждень на глікемічний контроль та масу тіла оцінювали порівняно з плацебо як доповнення до базального інсуліну у цьому 30-тижневому дослідженні у пацієнтів із Д2Т. Переважні зниження рівня HbA_{1c} (первинна кінцева точка) та маси тіла (вторинна підтверджуюча кінцева точка) було отримано при застосуванні обох доз семаглутиду. Таким чином, це клінічне дослідження досягло своєї первинної цілі.

Первинна кінцева точка - зміна HbA_{1c}

- Обидві дози семаглутиду перевершували плацебо у зниженні HbA_{1c} після 30 тижнів лікування:
 - Семаглутид 0,5 мг порівняно з плацебо: розрахункова різниця у методах лікування (РРМЛ) -1,35% -балів [-1,61; -1,10]_{95% ДІ}
 - Семаглутид 1,0 мг проти плацебо: РРМЛ -1,75% -балів [-2,01; -1,50]_{95% ДІ}
- Усі аналізи чутливості досягли статистичної значущості, а ефекти меодів лікування були подібними в аналізах та порівняннями з результатами первинного аналізу.

Підтверджуюча вторинна кінцева точка - Зміна маси тіла

- Обидві дози семаглутиду перевершували плацебо у зменшенні маси тіла після 30 тижнів лікування:
 - Семаглутид 0,5 мг проти плацебо: РРМЛ -2,31 кг [-3,33; -1,29]_{95% ДІ}
 - Семаглутид 1,0 мг проти плацебо: РРМЛ -5,06 кг [-6,08; -4,04]_{95% ДІ}
- Результати первинного аналізу були підтвержені всіма чотирма аналізами чутливості. Усі аналізи чутливості досягли статистичної значущості, а ефекти лікування були подібними.

Підтримуючі вторинні кінцеві точки

Цілі HbA_{1c}

- Значно більша частка пацієнтів досягла цілей лікування HbA_{1c} з кожною дозою семаглутиду порівняно з плацебо:
 - HbA_{1c} <7%: 61% (семаглутид 0,5 мг) та 79% (семаглутид 1,0 мг) проти 11% (плацебо), з розрахунковим співвідношенням шансів

	<p>14,68 [7,43; 29.02]_{95%} ді та 34,28 [16,59; 70,83]_{95%} ді із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c} ≤6,5%: 41% (семаглутид 0,5 мг) та 61% (семаглутид 1,0 мг) проти 5% (плацебо), з розрахунковим співвідношенням шансів 15,61 [6,47; 37,64]_{95%} ді та 35,84 [14,72; 87,27]_{95%} ді із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. - Спостерігається більша реакція для всіх кінцевих точок HbA_{1c} із семаглутидом 1,0 мг, ніж із семаглутидом 0,5 мг. <p>Метаболізм глюкози</p> <ul style="list-style-type: none"> - РГПН значно зменшився при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з плацебо після 30 тижнів лікування: <ul style="list-style-type: none"> - Семаглутид 0,5 мг проти плацебо: РРМЛ -1,14 ммоль/л [-1,75; -0,54]_{95%} ді або -20,62 мг / дл [-31,45; -9,80]_{95%} ді - Семаглутид 1,0 мг проти плацебо: РРМЛ -1,88 ммоль/л [-2,48; -1,28]_{95%} ді або -33,87 мг / дл [-44,69; -23,06]_{95%} ді <p>Базальна доза інсуліну</p> <ul style="list-style-type: none"> - Значне зменшення дози інсуліну на 6% та 12% спостерігалось на 30 тижні при застосуванні семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно, порівняно з плацебо. <p>Кров'яний тиск</p> <ul style="list-style-type: none"> - Систолічний артеріальний тиск був значно знижений при застосуванні семаглутиду 1,0 мг, при РРМЛ -6,29 мм рт.ст. [-9,91; -2,66]_{95%} ді проти плацебо. - Лікування семаглутидом істотно не впливало на діастолічний артеріальний тиск. <ul style="list-style-type: none"> - Результати, про які повідомляв пацієнт - DTSQ: загальний бал задоволеності лікуванням був значно кращим як для семаглутиду 0,5 мг, так і для 1,0 мг, при РРМЛ 1,48 [0,14; 2,82]_{95%} ді і 2,22 [0,87; 3,56]_{95%} ді проти плацебо відповідно. - Показники DTSQ були значно кращими при застосуванні семаглутиду 1,0 мг у 7 із 8 показників та при застосуванні семаглутиду 0,5 мг у 3 з 8 показників.
21. Результати безпеки	<p>Семаглутид, як правило, був безпечним і добре переносився, а профіль безпеки семаглутиду відповідав іншим GLP-1 RA.</p> <p>Загальний профіль безпеки НЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Про смертельні події не повідомлялося. - Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про будь-яке НЯ під час дослідження, та частота виникнення НЯ були вищими у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг, ніж у групі плацебо: <ul style="list-style-type: none"> - Семаглутид 0,5 мг: 68,9%, 370,5 явищ на 100 ПРВ - Семаглутид 1,0 мг: 64,1%, 298,0 явищ на 100 ПРВ - плацебо: 57,9%, 265,2 явищ на 100 ПРВ - Більшість НЯ (96%) були легкого або середнього ступеня тяжкості, а деякі (4%) були важкими, і суб'єкти дослідження одужали або одужували після більш ніж 81% повідомлених НЯ наприкінці дослідження.

	<p>- НЯ, про які найчастіше повідомлялося із застосуванням семаглутиду 1,0 мг, були в межах класу систем органів (КСО) «порушення з боку шлунково-кишкового тракту», тоді як найчастіше повідомляли про НЯ у пацієнтів, які отримували семаглутиду 0,5 мг та плацебо, із КСО «інфекції та інвазії».</p> <p>- Більше суб'єктів дослідження повідомляли про серйозні небажані явища (СНЯ) із застосуванням семаглутиду 1,0 мг:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Семаглутид 0,5 мг: 6,1% пацієнтів, 11,9 явищ на 100 ПРВ - Семаглутид 1,0 мг: 9,2% пацієнтів, 20,8 явищ на 100 ПРВ, - плацебо: 6,8% випробовуваних, 13,1 явищ на 100 ПРВ - Явища траплялися в декількох КСО без очевидного скупчення. <p>- Частка пацієнтів з НЯ, що призводили до передчасного припинення лікування, була низькою, хоча в групах семаглутиду вищою, ніж у групі плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4,5% у групі семаглутиду 0,5 мг, 6,1% у групі семаглутиду 1,0 мг та 0,8% у групі плацебо - Припинення лікування було зумовлено головним чином шлунково-кишковими небажаними явищами (ШКНЯ). <p>Епізоди гіпоглікемії</p> <p>- Повідомлялося про два (2) важкі епізоди гіпоглікемії в групі семаглутиду 1,0 мг, і 1 важкий епізод гіпоглікемії в групі плацебо.</p> <p>- Важкі або РГК-підтверджені симптоматичні епізоди статистично значуще не відрізнялися між семаглутидом та плацебо (оціночне співвідношення частоти 2,08 [0,67; 6,51]_{95%} ді та 2,41 [0,84; 6,96]_{95%} ді для семаглутиду 0,5 мг/плацебо та семаглутиду 1,0 мг/плацебо). Спостережувана частка суб'єктів із тяжкими або або РГК-підтвердженими симптоматичними епізодами для суб'єктів дослідження, які отримували семаглутид, була вищою порівняно з тими, що отримували плацебо при скринінгу HbA_{1c} ≤8%, і порівнянна для пацієнтів із скринінгом HbA_{1c} > 8%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Скринінг HbA_{1c} ≤8%: 8,2% у групі семаглутиду 0,5 мг, 16,3% у групі семаглутиду 1,0 мг та 4,1% у групі плацебо - Скринінг HbA_{1c} > 8%: 8,4% у групі семаглутиду 0,5 мг, 7,3% у групі семаглутиду 1,0 мг та 6,0% у групі плацебо <p>Зони безпеки особливої уваги</p> <p>- Шлунково-кишкові розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> - НЯ, про які найчастіше (≥5% випробовуваних в будь-якій групі лікування) повідомляли були: «нудота», «блювота» та «діарея». Частка суб'єктів, які повідомляли про ШКНЯ та частота явищ були вищими в двох групах лікування семаглутидом, ніж у групі плацебо: <ul style="list-style-type: none"> • Нудота: семаглутид 0,5 мг (11,4%), семаглутид 1,0 мг (16,8%) та плацебо (4,5%) • Блювота: семаглутид 0,5 мг (6,1%), семаглутид 1,0 мг (11,5%) та плацебо (3,0%) • Діарея: семаглутид 0,5 мг (4,5%), семаглутид 1,0 мг (6,9%) та плацебо (1,5%)
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Усі ШКНЯ мали легкий або середній ступінь тяжкості. Про важкі явища не повідомлялося. Повідомлялося про одне серйозне ШКНЯ. - Більшість суб'єктів дослідження, у яких спостерігалися ШКНЯ, повідомляли про своє перше явище протягом перших 12-14 тижнів лікування. Тривалість найпоширеніших ШКНЯ показала варіабельність як в серединні, так і у межах 3 груп лікування, а медіана тривалості нудоти та діареї була довшою для груп семаглутидів порівняно з плацебо. - Загалом 13 із 189 ШКНЯ призвели до передчасного припинення лікування 9 пацієнтів. Всі ШКНЯ мали легкий або середній ступінь тяжкості. Про важкі події не повідомлялося. <p>- Серцево-судинні розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> - Загалом 9 явищ (8 в ході лікування, 1 перед рандомізацією) у 8 суб'єктів дослідження було підтверджено ЕАС: у 4 суб'єктів дослідження в групі семаглутиду 0,5 мг; у 2 суб'єктів дослідження в групі семаглутиду 1,0 мг; та у 2 суб'єктів дослідження в групі плацебо. З цих 9 явищ 2 були «гострим коронарним синдромом», 4 – «коронарною реваскуляризацією», 1 – «цереброваскулярним явищем», 1 – «серцевою недостатністю» та 1 «транзиторною ішемічною атакою» (повідомлено за 2 дні до рандомізації) . Пацієнти одужували після кожного з явищ. - У суб'єктів дослідження, які отримували 1,0 мг семаглутиду, спостерігалось значне збільшення частоти пульсу (+3,95 ударів на хвилину) від початкового рівня до кінця лікування порівняно з групою плацебо (-0,79 ударів на хвилину), тоді як між семаглутидом 0,5 мг та плацебо не було знайдено значущої різниці. - У більшості випробовуваних у всіх 3 групах лікування спостерігалися «нормальні» або «значення відхилялися від норми, і були клінічно не значущими» вимірювання ЕКГ на початковому етапі та 30 та 35 тижднів. Чотири (4) виявлені ЕКГ аномалії були направлені для експертної оцінки і одне явище було підтвердженим. <p>- Панкреатит</p> <ul style="list-style-type: none"> - Не було явищ панкреатиту, підтверджених ЕАС. - Лікування семаглутидом викликало середнє збільшення активності ліпази та амілази, яке було значно вищим, ніж у групі плацебо (для амілази: збільшення на 15% у групі семаглутиду 0,5 мг, збільшення на 18% у групі семаглутиду 1,0 мг порівняно з плацебо; для ліпази: збільшення із 35% у групі семаглутиду 0,5 мг, збільшення на 28% із застосуванням семаглутиду 1,0 мг порівняно з плацебо). - Одинадцять (11) пацієнтів мали принаймні одне підвищене значення активності ліпази > 5х верхню межу норми (ВМН), і 9 пацієнтів мали принаймні одне підвищене значення активності амілази > 2хВМН під час випробування, більшість з цих
--	--

	<p>пацієнтів мали підвищений рівень ферментів на вихідному рівні.</p> <p>- Гепатобіліарні розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> - Повідомлялося про захворювання жовчного міхура у 4 пацієнтів, які отримували семаглутид (3 у групі семаглутиду 0,5 мг, 1 у групі семаглутиду 1,0 мг), і жодного у групі плацебо. Жоден з 4-х випробовуваних не відзначав швидкої втрати ваги на момент явища. - Середні зміни рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ) та загального білірубіну порівняно з початковим рівнем були порівнянними між семаглутидом та плацебо і не вважалися клінічно значущими. <p>- Новоутворення:</p> <ul style="list-style-type: none"> - У цьому дослідженні було виявлено 8 новоутворень, підтверджених ЕАС (6 повідомлено протягом періоду «лікування», 1 - перед рандомізацією та 1 - після закінчення дослідження). Новоутворення щитовидної залози підтвержене ЕАС («метастатичний рак щитовидної залози») було повідомлено перед рандомізацією пацієнтом, який отримував плацебо. З 8 явищ 5 були у групі семаглутиду у дозі 0,5 мг; 1 у групі семаглутиду 1,0 мг та 2 у групі плацебо. - П'ять (5) підтверджених ЕАС новоутворень були доброякісними, а 3 - злоякісними («базаліома», «метастатичний рак щитовидної залози» та «метастатичний рак підшлункової залози»). - дослідник оцінив одне з явищ («метастатичну карциному підшлункової залози»), як ймовірно пов'язане із досліджуваним препаратом, а час початку явища становив 23 дні після закінчення клінічного дослідження. - У 4 з 8 суб'єктів в анамнезі були новоутворення того ж типу, які були присутніми на початку дослідження. <p>- Захворювання щитовидної залози:</p> <ul style="list-style-type: none"> - два явища захворювання щитовидної залози були підтверджені ЕАС: «метастатичний рак щитовидної залози» у групі плацебо (обговорюється в розділі новоутворень) та «зоб», що вимагає проведення тиреоїдектомії у групі семаглутиду 1,0 мг. - Під час випробування зміни середніх рівнів кальцитоніну були мінімальними і були подібними у 3 групах лікування. Клінічно значущих змін середніх та індивідуальних рівнів кальцитоніну протягом періоду лікування в межах та між групами лікування не спостерігалось. <p>- Порушення функції нирок:</p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Про явища порушень функції нирок повідомляли 1 пацієнт з групи семаглутиду 0,5 мг; 4 пацієнти з групи семаглутиду 1,0 мг; та 3 пацієнти з групи плацебо. Одне явище було важким («гостра ниркова недостатність» із застосуванням семаглутиду 1,0 мг), а одне явище («підвищення рівня креатиніну в крові» при застосуванні семаглутиду 1,0 мг) призвело до припинення лікування. - Подібне збільшення рівня креатиніну спостерігалось у групах семаглутидів. З часом не спостерігалось клінічно значущих змін інших показників лабораторних показників нирок або аналізів сечі в межах та між групами лікування. <p>- НЯ, пов'язані з імуногенністю та реакції на місці ін'єкції</p> <ul style="list-style-type: none"> - Про алергічні реакції повідомляли 3 особи у групі семаглутиду 0,5 мг, 7 – у групі семаглутиду 1,0 мг та 1 пацієнт у групі плацебо. - Два явища («висип» та «кропив'янка» у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно) були розглянуті дослідником як можливо пов'язані із досліджуваним препаратом та призвели до передчасного припинення лікування. - У жодного пацієнта не розвинулись антисемаглутидні антитіла. <p>- Помилки в застосуванні препарату, передозування, підозра на передачу збудника інфекції через досліджуваний препарат та рідкісні випадки</p> <ul style="list-style-type: none"> - Два (2) пацієнти у групі семаглутиду 0,5 мг повідомили про 2 випадки помилок у прийомі ліків: обидва пацієнта приймали семаглутид щодня замість щотижня. Внаслідок помилок у застосуванні препарату не повідомлялося про епізоди гіпоглікемії. Про одне з цих явищ також повідомлялося як про передозування. - У цьому дослідженні не повідомлялося про випадки підозри на передачу збудника інфекції через досліджуваний препарат. - Не повідомлялося про відповідні клінічні висновки в межах рідкісних подій у зоні безпеки. <p>Інші клінічні лабораторні дослідження, фізичний огляд та вагітність</p> <ul style="list-style-type: none"> - Для біохімічних або гематологічних лабораторних показників, не представлених у сферах безпеки, що представляють інтерес, не спостерігалось жодних клінічно значущих змін. - Клінічно значущих відмінностей у лікуванні у результатах фізичного огляду не спостерігалось. - Зареєстровано одну (1) вагітність у групі семаглутиду 0,5 мг; лікування було передчасно припинено, і розрахунковий вплив на плід становив приблизно 9 тижнів. Пацієнтка народила здорове немовля без вроджених аномалій.
22. Висновок (заключення)	- Перевага в глікемічному контролі з точки зору зниження HbA _{1c} (первинна кінцева точка) була підтверджена обома дозами семаглутиду, і значно більша частка пацієнтів досягла цілей лікування

Американської діабетичної асоціації та Американської асоціації клінічних ендокринологів щодо HbA_{1c} - ($<7\%$ та $\leq 6,5\%$ відповідно) з кожною дозою семаглутиду порівняно з плацебо.

- Перевага у зменшенні маси тіла (підтверджуюча вторинна кінцева точка) була підтверджена при застосуванні обох доз семаглутиду.
- Покращення рівня HbA_{1c} та маси тіла при лікуванні семаглутидом супроводжувалось статистично значущими змінами інших параметрів, таких як РГПН, базальна доза інсуліну, систолічний артеріальний тиск (лише семаглутид 1,0 мг) та загальний бал задоволеності лікуванням DTSQ.
- Лікування семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг один раз на тиждень добре переносилось, оскільки додавання до базального інсуліну у пацієнтів із Д2Т не виявляло жодних непередбачених проблем безпеки.
- Шлунково-кишкові небажані явища були НЯ, про які найчастіше повідомляли при застосуванні семаглутиду, всі вони були легкого та середнього ступеня тяжкості.
- Спостережувана частка пацієнтів із важкими або РГК-підтвердженими симптоматичними епізодами гіпоглікемії у пацієнтів, які отримували семаглутид, була вищою порівняно з плацебо у пацієнтів із скринінгом $HbA_{1c} \leq 8\%$ та порівнянню для пацієнтів із скринінгом $HbA_{1c} > 8\%$.
- Результати цього дослідження підтверджують сприятливий профіль співвідношення користь-ризик семаглутиду.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор


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



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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 9

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване у паралельних групах з багатьма дозами та з підвищенням дози дослідження для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетичного профілю препарату NNC 0113-0217 у здорових чоловіків-японців та осіб європеїдної раси після щотижневої його ін'єкції під шкіру.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного	з 5 лютого до 26 жовтня 2009 року

випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучене Королівство
9. Кількість досліджуваних	Загалом для цього випробування було здійснено скринінг 268 пацієнтів і 84 пацієнти (планувалося 80 пацієнтів) були рандомізовані та отримали відповідне лікування. З 84 пацієнтів 42 пацієнти були європеоїдної раси і 42 – японцями. Загалом 38 осіб європеоїдної раси і 36 японців завершили випробування (планувалося щонайменше 70 пацієнтів). Усі 84 пацієнти були включені як до вибірки пацієнтів для аналізу безпеки, так і до вибірки пацієнтів для аналізу ФК/ФД даних.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета.</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити і порівняти безпеку і переносимість шляхом оцінки небажаних явищ, що виникають після багаторазового застосування під шкіру (п/ш) доз семаглутиду у здорових японців та осіб європеоїдної раси. <p>Вторинні цілі.</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити і порівняти параметри безпеки і переносимості (окрім небажаних явищ) після багаторазового застосування під шкіру (п/ш) доз семаглутиду у здорових японців та осіб європеоїдної раси. Оцінити і порівняти профілі фармакокінетичних параметрів після багаторазового застосування п/ш доз семаглутиду у здорових японців та осіб європеоїдної раси. Оцінити і порівняти фармакодинамічні кінцеві точки, такі як вміст натщесерце глюкози, інсуліну, С-пептиду, глюкагону та маса тіла після багаторазового застосування п/ш доз семаглутиду у здорових японців та осіб європеоїдної раси.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одноцентрове рандомізоване у когортах подвійне сліпе плацебо контрольоване з підвищенням дози випробування з поступовим підвищенням багаторазових доз семаглутиду, що вводили ін'єкціями під шкіру здоровим японцям та особам європеоїдної раси.</p> <p>До участі у випробуванні було залучено загалом 42 пацієнти європеоїдної раси та 42 японця, причому планувалося до кожної з п'яти груп лікування включити вісім пацієнтів кожної етнічної групи. Дозові групи були такі: 0,1 мг, 0,2 мг, 0,4 мг, 0,8 мг та 1,2 мг семаглутиду. У кожній групі лікування шість пацієнтів кожної етнічної групи отримували семаглутид, а два пацієнти з кожної етнічної групи отримували плацебо в якості щотижневої дози протягом восьми тижнів (однак у групі лікування із застосуванням 0,4 мг шість пацієнтів європеоїдної раси і вісім пацієнтів-японців отримували семаглутид, а у групі лікування із застосуванням дози</p>

	<p>1,2 мг семаглутид отримували вісім пацієнтів європеїдної раси і шість пацієнтів-японців). Етап титрування дози був включений для пацієнтів у групах застосування доз 0,8 мг та 1,2 мг для того, щоб покращити переносимість з точки зору побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту. Таким чином, пацієнтам цих двох груп вводили 0,4 мг (1 тиждень)/0,8 мг (7 тижнів), та 0,4 мг (1 тиждень)/0,8 мг (1 тиждень)/1,2 мг (6 тижнів) відповідно. Пацієнти відвідали лікаря 14 разів. У перший візит (Візит 1, скринінг) оцінювалася відповідність критеріям включення. Під час Візиту 2 пацієнти надходили до місця випробування для здійснення першого введення препарату. У День 1 Візиту 2 пацієнтів рандомізували, вводили їм дозу відповідних препаратів, після чого пацієнти залишалися у центрі дослідження до Дня 5. Пізніше пацієнти поверталися до центру дослідження ще шість разів для відповідного лікування (Візиту від 3 до 8). Візит 9 був завершальним візитом лікування, в рамках якого пацієнти перебували в центрі дослідження протягом шести днів. Пізніше вони відвідували центр дослідження ще чотири рази (Візиту 10-13) і, наприкінці, ще один раз для завершального візиту для обстеження (Візит 14). Під час Візитів з 2 до 14 оцінювалася безпека і відбиралися зразки крові на аналіз (включаючи зразки крові на аналіз ФК параметрів). Зразки на антитіла до семаглутиду відбиралися перед першим застосуванням препарату в День 1, а також під час завершального візиту. Загальна тривалість випробування для кожного окремого пацієнта становила до 16 тижнів.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнти-японці та особи європеїдної раси чоловічої статі віком 20-45 років з масою тіла 54-90 кг (ІМТ 18,5-24,9 кг/м²) та HbA_{1c} ≤ 6,0 %, які, виходячи з інформації наведеної в їхніх медичних картках, а також за результатами фізичного обстеження і клінічного лабораторного аналізу, що проводилися в ході початкового скринінгу, вважалися, на думку дослідників, у цілому, здоровими. Крім того, пацієнти-японці повинні були жити поза межами Японії не більш ніж 5 років і повинні були мати японський паспорт, а їхні батьки повинні були народитися у Японії.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Семаглутид (3 мг/мл) (номер серії: VLDP023) вводили щотижнево ін'єкцією під шкіру у підняту шкірну складку на ділянці стінки черевної порожнини шляхом застосування системи НордіПен® 15 (картриджі ємністю 1,5 мл) за допомогою голки калібру 30G НовоФайн® (8 мм).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Розчин плацебо для ін'єкцій (номер серії: VLDP027) вводили таким же чином, що й активний препарат, застосовуючи такий же об'єм/кількість натискань шприц-ручки.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>-</p>
<p>16. Критерії оцінки</p>	<p>Рівень вмісту семаглутиду у плазмі крові вимірювали протягом усього дослідження. Результати дослідження фармакокінетики</p>

ефективності	отримували з профілю семаглутиду у плазмі крові. Усі фармакокінетичні параметри вносили до таблиць, наносили на діаграми і зводили разом за расою і групою лікування. Фармакодинаміку оцінювали за показниками рівнів глюкози у сироватці крові натщесерце, інсуліну у сироватці крові натщесерце, С-пептиду у сироватці крові натщесерце, глюкагону у сироватці крові натщесерце і маси тіла.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінку безпеки здійснювали на основі даних щодо небажаних явищ, епізодів гіпоглікемії, результатів фізичного обстеження, показників життєво важливих функцій – артеріального тиску і пульсу (у положенні лежачи на спині та стоячи), результатів електрокардіографічного обстеження з 12 відведеннями, клінічного лабораторного аналізу – гематології, біохімії та аналізу сечі, вмісту кальцитоніну та утворення антитіл до семаглутиду.
18. Статистичні методи	<p>Кінцеві точки безпеки. Первинна мета полягала у неформальному порівнянні безпеки і переносимості препарату при застосуванні у здорових японців та осіб європеїдної раси, внаслідок чого формальна статистична оцінка обсягу вибірки дослідження не здійснювалася. Усі параметри безпеки оцінювалися шляхом застосування зведених разом статистичних даних. Гіпотези щодо цих параметрів не перевірялися. Крім того, у статистичній моделі аналізували PR-інтервал на електрокардіограмі, щоб отримати дані оцінки параметрів по часових точках з довірчими інтервалами. Весь аналіз виконувався окремо для кожної групи дозування і раси. Показники ЕКГ-обстеження, які вимірювалися лише для певних груп дозування (під час Візитів 3-8 в період додаткового перебування у центрі дослідження), у цей аналіз не включалися. Показники PR-інтервалу оцінювали на моделі із застосуванням початкового показника PR-інтервалу в якості безперервного фіксованого ефекту, часової точки – в якості категоріального фіксованого ефекту, а ознаки пацієнта – в якості випадкового ефекту. У цій моделі для кожної точки часу оцінювали середнє з 95% довірчим інтервалом.</p> <p>Фармакокінетичні кінцеві точки. Статистичний аналіз здійснювали по таких кінцевих точках: $AUC_{last, FD}$; $AUC_{\tau, FD}$; $C_{max, FD}$; $AUC_{last, ss}$; $AUC_{\tau, ss}$; $C_{max, ss}$; R_a або R_a, DC. Якщо дозозалежність AUC_{τ} була відхилена, R_a аналізували лише для груп дозування без підвищення дози. В іншому випадку R_a, DC аналізували для усіх груп дозування. Співвідношення показників по расі з 95% довірчим інтервалом оцінювали для всіх кінцевих точок на логарифмічній лінійній моделі.</p> $\log(\text{кінцева точка}) = \beta_0 * [\text{раса}] + \beta_1 * [\log(\text{доза})] + \beta_2 * [\text{раса} * \log(\text{доза})],$ <p>де компонент "раса*log(доза)" було видалено з моделі, а β_1 було зафіксовано на рівні "1" у випадку статистичної незначущості. У моделі "$\log(\text{кінцева точка}) = \beta_0 * [\text{раса}] + \beta_1 * [\log(\text{доза})]$" для оцінки дозозалежності нахил кривої дози (β_1) оцінювали з 95% довірчим інтервалом.</p> <p>Запланований пошуковий аналіз (ФК). Пошуковим аналізом вивчали залежність $C_{max, FD}$, $C_{max, SS}$, $AUC_{\tau, FD}$, $AUC_{\tau, SS}$ від маси тіла. Кінцеві точки фармакодинаміки. Для кожної фармакодинамічної кінцевої точки (рівень глюкози у сироватці крові натщесерце,</p>

	<p>інсуліну у сироватці крові натщесерце, С-пептиду у сироватці крові натщесерце, глюкагону у сироватці крові натщесерце) аналізували лише показник кінцевої точки через 7 днів після застосування останньої дози (День 57), однак з початковим показником в якості коваріати.</p> <p>Співвідношення показників по расі з 95% довірчим інтервалом оцінювали для кожної кінцевої точки на логарифмічній лінійній моделі [показник кінцевої точки у День 57] = β_0*[початковий показник кінцевої точки] + β_1*[раса] + β_2*[група дозування] + β_3*[раса*група дозування], де "раса*група дозування" вилучалося з моделі у випадку статистичної незначущості.</p> <p>У цьому ж аналізі оцінювали співвідношення групи дозування до плацебо з 95% довірчим інтервалом.</p> <p>Запланований пошуковий аналіз (ФД). Пошуковим аналізом вивчали залежність рівня глюкози у сироватці крові натщесерце, інсуліну в сироватці крові натщесерце, С-пептиду в сироватці крові натщесерце, глюкагону в сироватці крові натщесерце від маси тіла.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>84 пацієнти, які отримували семаглутид, належали до європеїдної раси (42) та були японцями (42). Середній вік пацієнтів європеїдної раси і пацієнтів-японців становив відповідно 26,5 та 27,5, а ІМТ – відповідно 22,3 та 21,3. Середній зріст і маса тіла пацієнтів європеїдної раси становили 1,80 м та 72,5 кг, тоді як середній зріст і маса тіла пацієнтів-японців – 1,73 м та 63,8 кг.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>ФК</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Профіль концентрації семаглутиду у пацієнтів європеїдної раси і пацієнтів-японців був однаковим як після першого дозування, так і у рівноважному стані. ▪ Виявилось, що всі фармакокінетичні параметри при застосуванні першої дози та у рівноважному стані практично однакові у пацієнтів європеїдної раси та у пацієнтів-японців з очікуваним дозозалежним збільшенням AUC_t та C_{max} та схожою дозозалежністю у пацієнтів європеїдної раси і пацієнтів-японців. Разом з тим, дозозалежність AUC_t та C_{max} підтверджена не була. ▪ AUC_t та C_{max} лише трохи залежали від маси тіла (чим більшою була маса тіла, тим меншими були фармакокінетичні показники). <p>ФД</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Спостерігалось незначне зниження рівня глюкози у сироватці крові натщесерце від початкового показника до показника у День 57 в усіх групах лікування (в тому числі у групі плацебо), що було більш виразним при дозах понад і включно 0,4 мг (від -0,3 до -0,6 ммоль/л, від середнього початкового показника на рівні приблизно 5 ммоль/л). Цей ефект виявився схожим в етнічних групах. ▪ Стабільний вплив лікування на рівень інсуліну або С-пептиду в сироватці крові в жодній етнічній групі не виявлений. ▪ Виявлено невелику тенденцію до дозозалежного зменшення показника глюкагону в сироватці крові натщесерце від початкового рівня до показника на День 57 лише у пацієнтів європеїдної раси (в тому числі у групі плацебо). ▪ Як у пацієнтів європеїдної раси, так і у пацієнтів-японців

	<p>спостерігалася дозозалежна втрата маси тіла від початкового рівня до показника на День 57 – до -7,0 кг у пацієнтів європеоїдної раси та до -5,1 кг у пацієнтів-японців. Виявилось, що після припинення лікування маса тіла у пацієнтів відновилася.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Профіль безпеки і переносимості, що спостерігався у пацієнтів-японців та у пацієнтів європеоїдної раси, був схожим, причому проблеми з безпеки виявлені не були. ▪ Протягом дослідження не зареєстровано випадків смерті, тяжких небажаних явищ або особливо важливих з медичної точки зору випадків. ▪ Протягом дослідження загалом 77 пацієнтів повідомили про 299 небажаних явищ. Про небажані явища, що виникли внаслідок лікування (НЯВЛ) (292), повідомили 88,1% та 81,0% пацієнтів європеоїдної раси і пацієнтів-японців відповідно, причому більшість явищ (86% та 71,7% у пацієнтів європеоїдної раси та у пацієнтів-японців відповідно) були легкого ступеня тяжкості. ▪ Серед 292 НЯВЛ 208 (67,9%) випадків дослідники оцінили як можливо або вірогідно пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату. Найчастішими НЯВЛ, що повідомлялися як можливо або вірогідно пов'язані з досліджуваним препаратом, були порушення з боку шлунково-кишкового тракту (які виникали у 52,4% та 40,5% пацієнтів європеоїдної раси і пацієнтів-японців) (здебільшого нудота, діарея, блювання і диспепсія) та знижений апетит (про що повідомляли 45,2% та 42,9% пацієнтів європеоїдної раси і пацієнтів-японців). Крім того, часто повідомлялося про НЯВЛ головного болю (26,2% та 21,4% пацієнтів європеоїдної раси і пацієнтів-японців) та втоми (14,3% та 11,9% пацієнтів європеоїдної раси і пацієнтів-японців). ▪ П'ять пацієнтів припинили брати участь у дослідженні через виникнення у них небажаних явищ (усі вони приймали семаглутид): три випадки кардіологічних явищ (подовження PR-інтервалу або часті епізоди ектопічної активності шлуночків; 1 випадок серед пацієнтів європеоїдної раси та 2 випадки у японських пацієнтів), 1 випадок відчуття тривожності (японський

	<p>пацієнт) та 1 випадок кропив'янки (у пацієнта європеїдної раси). Лише два останніх випадки були визнані можливо або вірогідно пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Виявлено збільшення частоти пульсу у порівнянні з показником перед початком дослідження. В обох етнічних групах (усі групи лікування, включаючи групу плацебо) збільшення частоти пульсу супроводжувалося зниженням систолічного артеріального тиску у порівнянні з показником перед початком дослідження. Різниця між етнічними групами не спостерігалася. ▪ Загалом, в обох етнічних групах було помічено невелике безсимптомне збільшення PR-інтервалу від початкового рівня за відсутності змін будь-якого іншого ЕКГ-інтервалу. Клінічна важливість цього спостереження невідома. Крім того, загалом у шести пацієнтів, які отримували семаглутид, спостерігалася більш виразне безсимптомне подовження PR-інтервалу (у одного пацієнта європеїдної раси та у двох пацієнтів-японців) або шлуночкова екстрасистолія (у двох пацієнтів європеїдної раси та в одного пацієнта-японця). За винятком одного випадку, всі вони були класифіковані як клінічно незначущі та не пов'язані з лікуванням. ▪ Випадки гіпоглікемії не зареєстровані. ▪ У жодного з пацієнтів не утворилися антитіла до семаглутиду. ▪ У трьох пацієнтів європеїдної раси та в одного пацієнта-японця виникли реакції в місці ін'єкції препарату.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ В цьому дослідженні пов'язаних з безпекою проблем не виявлено, а профілі безпеки і переносимості у пацієнтів європеїдної раси і пацієнтів-японців виявилися схожими. ▪ Про випадки смерті, про випадки, особливо важливі з медичної точки зору (англ. "Medical Events of Special Interest" скор. "MESI"), або СНЯ не повідомлялося. ▪ Різниця між пацієнтами європеїдної раси і пацієнтами-японцями з точки зору фармакокінетичних властивостей не виявлена. ▪ Вплив лікування на детермінанти глікемічного контролю (глюкоза, інсулін, глюкагон) та на масу тіла у пацієнтів європеїдної раси та у пацієнтів-японців схожий. ▪ Результати, отримані в цьому дослідженні, не свідчать про потребу в різному дозуванні пацієнтів-японців і пацієнтів європеїдної раси при проведенні майбутніх клінічних досліджень.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

Додаток 30

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

**ЗВІТ
про клінічне випробування № 10**

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	Оземпік/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Одноцентрове у паралельних групах рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване з багатьма дозами випробування для оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки та безпеки і переносимості семаглутиду у здорових чоловіків-японців та осіб європеоїдної раси. Назва, що наведена на сайті www.clinicaltrials.gov : Випробування для оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки та безпеки і переносимості семаглутиду у здорових чоловіків-японців та осіб європеоїдної раси.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного	Дата початку: 21 травня 2014 року Дата завершення: 20 жовтня 2014 року
8. Країни, де	Японія

проводилося клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	<p>Загалом планувалося рандомізованим чином відібрати 22 пацієнта-японця та 22 пацієнта європеоїдної раси і розподілити їх по чотирьох групах лікування, як зазначено нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ семаглутид 0,5 мг (n = 16; 8 японців та 8 осіб європеоїдної раси); ▪ плацебо 0,5 мг (n = 6; 3 японця та 3 особи європеоїдної раси); ▪ семаглутид 1,0 мг (n = 16; 8 японців та 8 осіб європеоїдної раси); ▪ плацебо 1,0 мг (n = 6; 3 японця та 3 особи європеоїдної раси). <p>У цьому аналізі було зібрано дві групи застосування плацебо через припущення відсутності кореляції між кінцевими точками і обсягом плацебо.</p> <p>Разом 22 японця та 22 пацієнта європеоїдної раси були рандомізовані та отримали лікування в ході цього випробування. Три особи припинили брати участь у випробуванні (один пацієнт групи європеоїдної раси з прийомом дози 0,5 мг та 2 пацієнти групи європеоїдної раси з прийомом дози 1,0 мг). Усі пацієнти (22 японця та 22 пацієнти європеоїдної раси) були включені до вибірки для повного аналізу і до вибірки для аналізу щодо безпеки.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Оцінити і порівняти експозицію після багаторазового застосування доз семаглутиду під шкіру у здорових японців та осіб європеоїдної раси чоловічої статі. <p>Вторинні цілі.</p> <p>У здорових чоловіків-японців та осіб європеоїдної раси:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Оцінити і порівняти фармакокінетику (ФК) після одноразового і багаторазового застосування семаглутиду під шкіру. ▪ Оцінити і порівняти фармакодинаміку (ФД) після багаторазового застосування семаглутиду під шкіру. ▪ Оцінити і порівняти безпеку і переносимість семаглутиду після його багаторазового застосування під шкіру.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одноцентрове у паралельних групах рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване з багатьма дозами випробування із двома дозовими рівнями семаглутиду (0,5 та 1,0 мг) у рівноважному стані, що вводилися один раз на тиждень здоровим японцям і пацієнтам європеоїдної раси чоловічої статі.</p> <p>Загальна тривалість випробування становила від 18 до 21 тижнів на пацієнта, в залежності від індивідуального розкладу у кожного окремого пацієнта. Дослідження складалося з періоду скринінгу (Візит 1), періоду лікування (Візиту з 2 до 19) та завершального наступного періоду (Візиту з 20 до 23).</p> <p>Кінець лікування визначався як Візит 19 (День 92).</p> <p>У кожній расовій групі пацієнти рандомізованим чином були розподілені по групах прийому або семаглутиду 0,5 мг, або семаглутиду 1,0 мг, або плацебо семаглутиду (плацебо) в обсязі, еквівалентнім дозі 0,5 мг або 1,0 мг.</p> <p>Зразки для визначення концентрації семаглутиду в плазмі крові відбиралися впродовж усього випробування. Двічі пацієнти залишалися у центрі дослідження на період 5 днів для відбору зразків серії аналізу ФК: під час першого (одноразового) застосування дози і під час завершального введення дози (у</p>

	рівноважному стані).
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Здорові японці та особи європеїдної раси чоловічої статі. ▪ Вік від 20 до 55 років (включно обидві границі діапазону) під час підписання інформованої згоди. ▪ Маса тіла $\geq 54,0$ кг. ▪ Індекс маси тіла (ІМТ) від $20,0 \text{ кг/м}^2$ до $25,0 \text{ кг/м}^2$ (включно обидві границі діапазону) ▪ Глікозильований гемоглобін A_{1c} (HbA_{1c}) $\leq 6,0\%$. ▪ Лише для пацієнтів-японців: батьки повинні бути японцями. ▪ Лише для пацієнтів європеїдної раси: батьки повинні належати до європеїдної раси.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид $1,34 \text{ мг/мл}$ розчин для ін'єкцій, заздалегідь наповнений шприц-річка PDS290 ємністю $1,5 \text{ мл}$ (номер серії: CV40201). Семаглутид вводили один раз на тиждень в дозі $0,5 \text{ мг}$ або $1,0 \text{ мг}$ ін'єкцією п/ш, що здійснювали в місці випробування лікар або кваліфікована особа.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо розчин для ін'єкцій, заздалегідь наповнений шприц-ручка PDS290 ємністю $1,5 \text{ мл}$ (номер серії: CV40231). Плацебо вводили один раз на тиждень ін'єкцією п/ш в обсязі, еквівалентному дозі $0,5 \text{ мг}$ або $1,0 \text{ мг}$ семаглутиду. Введення здійснювалося в центрі дослідження лікарем або іншою кваліфікованою особою. Плацебо вводили за такою ж схемою підвищення доз, що й у випадку семаглутиду.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ $AUC_{0-168 \text{ год.}, \text{sema}, \text{SS}}$, площа під кривою залежності від часу концентрації семаглутиду в плазмі крові у рівноважному стані протягом періоду застосування препарату (0-168 годин). <p>Ключова вторинна кінцева точка ФК.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ $C_{\text{max}, \text{sema}, \text{SS}}$, максимальна концентрація семаглутиду в плазмі крові у рівноважному стані протягом періоду застосування препарату (0-168 годин), зареєстрована після застосування останньої дози семаглутиду ($0,5 \text{ мг}$ та $1,0 \text{ мг}$). <p>Ключова вторинна кінцева точка ФД.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Зміна маси тіла від початку (Візит 2, День 1) до показника по завершенні лікування (Візит 19, День 92)
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Ключова кінцева точка безпеки.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Кількість випадків небажаних явищ, що виникли внаслідок лікування (НЯВЛ), від початку (Візит 2, День 1) до завершального візиту (Візит 23).

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Визначення розміру вибірки. Розмір вибірки у цьому випробуванні не базувався на формальному статистичному розрахунку.</p> <p>Визначення вибірок для аналізу. Були визначені такі вибірки для аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ вибірка для повного аналізу даних: <ul style="list-style-type: none"> - складалася з усіх пацієнтів, яких було рандомізовано і які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Ці пацієнти були включені в оцінку "як такі, що отримали лікування"; ▪ вибірка для аналізу щодо безпеки: <ul style="list-style-type: none"> - включала всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Пацієнти вибірки для аналізу щодо безпеки були включені в оцінку "як такі, що отримали лікування". <p>Опис статистичного аналізу.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Первинна кінцева точка. <ul style="list-style-type: none"> • $AUC_{0-168\text{год.},\text{sema,SS}}$ визначалася з кривої залежності концентрації від часу протягом періоду застосування препарату (0-168 год.) у рівноважному стані за допомогою лінійного методу трапецій за даними зареєстрованих концентрацій у фактичні точки часу. $AUC_{0-168\text{год.},\text{sema,SS}}$ аналізували на лінійній нормальній моделі з використанням логарифмованих показників. В якості фіксованих чинників модель включала расу, групу лікування і взаємозв'язок між расою і категорією групи лікування. ▪ Ключова вторинна кінцева точка ФК. <ul style="list-style-type: none"> • $C_{\text{max,sema,SS}}$ отримували як максимум усіх валідних концентрацій семаглутиду, зареєстрованих протягом періоду 168 годин після застосування препарату, у рівноважному стані. $C_{\text{max,sema,SS}}$ аналізували на тій же моделі, що й первинну кінцеву точку. ▪ Ключова вторинна кінцева точка ФД. <ul style="list-style-type: none"> • Кінцеву точку ФД аналізували окремо на змішаній моделі повторних вимірювань, де всі показники вимірювання після початкового рівня, які отримували під час усіх запланованих візитів, використовували в якості залежних змінних, а номер візиту, категорію групи лікування (семаглутид 0,5 мг, семаглутид 1,0 мг або плацебо), расу і взаємозв'язок між расою і категорією групи лікування передбачалося включити в якості фіксованих чинників, а початковий показник – в якості коваріати. Крім того, передбачалося включити умови взаємодії між категорією візиту і категорією групи лікування, категорією візиту і расою, категорією візиту і расою з категорією групи лікування і між категорією візиту і початковим показником. Для вимірювань показників в межах даних кожного окремого пацієнта передбачалося застосувати неструктуровану коваріаційну матрицю. ▪ Ключова вторинна кінцева точка щодо безпеки. <ul style="list-style-type: none"> • Кінцеву точку щодо безпеки оцінювали шляхом описової статистики.
-------------------------------	---

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

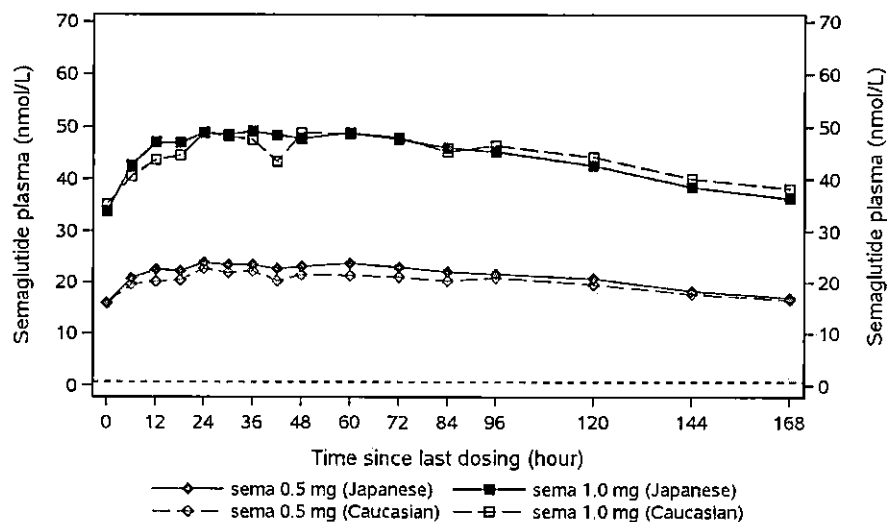
В межах двох расових груп групи лікування (0,5 мг, 1,0 мг та плацебо) були добре збалансованими з точки зору демографічних параметрів і початкових характеристик. Пацієнти-японці та пацієнти європеоїдної раси були схожими за віком без будь-якої суттєвої різниці між групами лікування [середній вік: 37,9 року (японці) та 34,8 року (пацієнти європеоїдної раси)].
 Пацієнти європеоїдної раси були вищими на зріст, ніж пацієнти-японці (середній зріст: 1,80 м у порівнянні з 1,71 м), та мали більшу масу тіла (середня маса тіла: 73,0 кг у порівнянні з 63,7 кг), без суттєвої різниці між групами лікування. Показники ІМТ по групах раси були схожими [середній ІМТ: 21,8 кг/м² (японці) та 22,5 кг/м² (пацієнти європеоїдної раси)].
 В узгодженні з критеріями включення до дослідження здорових пацієнтів, початкові показники параметрів глікемії знаходилися в межах діапазону норми для обох расових груп [середній показник HbA_{1c}: 5,2% (японці) та 5,2% (пацієнти європеоїдної раси); середній рівень глюкози в плазмі крові натщесерце: 4,8 ммоль/л (85,9 мг/дл) (японці) та 4,7 ммоль/л (84,7 мг/дл) (пацієнти європеоїдної раси)].

20. Результати ефективності

РЕЗУЛЬТАТИ ЗА ДАНИМИ ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ТА ФАРМАКОДИНАМІКИ
Первинна кінцева точка.

AUC_{0-168год.,sema,SS}

Нижче наведені криві залежності середньої концентрації від часу для семаглутиду у рівноважному стані за расою і дозою:



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

77144V2015 08.06.28 - 1_ph_profile 3437_ph_sema_0_54_german.ppt

Примітки: Semaglutide plasma – концентрація семаглутиду в плазмі крові; ; mmol/L – ммоль/л; Time since last dosing – час після останнього застосування дози; hour – час; sema – семаглутид; mg – мг; Japanese – японець; Caucasian – європеоїдна раса; Reference line for lower limit of quantification – референтна лінія нижчої границі кількісного визначення; Values below lower limit of quantification are imputed – Показники нижче нижчої границі кількісного визначення є теоретичними.

• Експозиція семаглутиду у рівноважному стані (AUC_{0-168год.,sema,SS}) була схожою у пацієнтів-японців та у пацієнтів європеоїдної раси в

	<p>обох групах лікування. Розраховані показники співвідношення за расами (пацієнти-японці/пацієнти європеоїдної раси) були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 0,5 мг семаглутид: 1,06 (0,92; 1,23)_{95%ДІ}; – 1,0 мг семаглутид: 0,99 (0,85; 1,16)_{95%ДІ}. <p>• Спостерігалось очікуване дозозалежне збільшення $AUC_{0-168\text{год,sema,SS}}$ для показників обох расових груп. Розраховане співвідношення лікування (1,0 мг/0,5 мг) було таким:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пацієнти-японці: 2,08 (1,80; 2,40)_{95%ДІ}; – пацієнти європеоїдної раси: 2,22 (1,89; 2,60)_{95%ДІ}. <p>Ключова вторинна кінцева точка фармакокінетики. $C_{\text{max,sema,SS}}$</p> <p>• Максимальна концентрація семаглутиду у рівноважному стані ($C_{\text{max,sema,SS}}$) була схожою у пацієнтів-японців та пацієнтів європеоїдної раси в обох групах лікування. Розраховані співвідношення показників за расами (пацієнти-японці/пацієнти європеоїдної раси) були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 0,5 мг семаглутид: 1,06 (0,91; 1,23)_{95%ДІ}; – 1,0 мг семаглутид: 1,02 (0,87; 1,19)_{95%ДІ}. <p>• Спостерігалось очікуване дозозалежне збільшення $C_{\text{max,sema,SS}}$ для показників обох расових груп. Розраховане співвідношення лікування (1,0 мг/0,5 мг) було таким:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пацієнти-японці: 2,06 (1,78; 2,38)_{95%ДІ}; – пацієнти європеоїдної раси: 2,3 (1,82; 2,50)_{95%ДІ}. <p>Ключова вторинна кінцева точка фармакодинаміки. Маса тіла (зміна від початку до показника після завершення лікування).</p> <p>• Спостерігалась дозозалежна втрата маси тіла в обох расових групах. Розрахована різниця зміни маси тіла у групах лікування у порівнянні з плацебо була така:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 0,5 мг пацієнти-японці: -2,4 кг (-4,5; -0,4)_{95%ДІ}; – 1,0 мг пацієнти-японці: -6,1 кг (-8,1; -4,0)_{95%ДІ}; – 0,5 мг пацієнти європеоїдної раси: -4,3 кг (-6,5; -2,0)_{95%ДІ}; – 1,0 мг пацієнти європеоїдної раси: -8,3 кг (-10,6; -6,0)_{95%ДІ}. <p>• Відносна втрата маси тіла (%) від початку до показника після завершення лікування була схожою між расовими групами:</p> <ul style="list-style-type: none"> – група прийому 0,5 мг: -2,8% (пацієнти-японці) та -3,9% (пацієнти європеоїдної раси); – група прийому 1,0 мг: -8,3% (пацієнти-японці) та -9,4% (пацієнти європеоїдної раси); – група прийому плацебо: 1,0% (пацієнти-японці) та 1,2% (пацієнти європеоїдної раси).
21. Результати безпеки	<p>Нові проблеми з безпеки, пов'язані з лікуванням семаглутидом п/ш (0,5 мг та 1,0 мг), не виявлені.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Загальний профіль безпеки у групах пацієнтів-японців та пацієнтів європеоїдної раси був схожим. ▪ НЯВЛ. <p>• Про випадки смерті, СНЯ, MESI (скор. від англ. "Medical Events of Special Interest" – випадок, особливо важливий з медичної точки зору) або НЯВЛ, що призвели б до припинення участі пацієнтів у дослідженні, не повідомлялося.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом було зареєстровано 42 НЯВЛ, що виникли у 23 пацієнтів без суттєвої різниці між пацієнтами-японцями і пацієнтами європеїдної раси (22 НЯВЛ у 12 пацієнтів-японців та 20 НЯВЛ у 11 пацієнтів європеїдної раси). • Усі НЯВЛ були легкого (35 НЯВЛ) або помірного (7 НЯВЛ) ступеня тяжкості. • В групах прийому семаглутиду кількість НЯВЛ (39 НЯВЛ у 20 пацієнтів) була більшою, ніж у групі плацебо (3 НЯВЛ у 3 пацієнтів), а кількість випадків була більшою у групах прийому дози 1,0 мг, ніж у групах прийому дози 0,5 мг, без суттєвої різниці між расовими групами. Кількість НЯВЛ була такою: <ul style="list-style-type: none"> - 0,5 мг, пацієнти-японці: 8 випадків у шести пацієнтів; - 0,5 мг, пацієнти європеїдної раси: 6 випадків у чотирьох пацієнтів; - 1,0 мг, пацієнти-японці: 13 випадків у п'яти пацієнтів; - 1,0 мг, пацієнти європеїдної раси: 12 випадків у п'яти пацієнтів; - плацебо, пацієнти-японці: 1 випадок в одного пацієнта; - плацебо, пацієнти європеїдної раси: 2 випадки у двох пацієнтів. • Найчастішими НЯВЛ були НЯ ШКТ (25 з 42 НЯВЛ). Кількість НЯ ШКТ була такою: <ul style="list-style-type: none"> - 0,5 мг, пацієнти-японці: 6 випадків у 5 пацієнтів; - 0,5 мг, пацієнти європеїдної раси: 4 випадки у 2 пацієнтів; - 1,0 мг, пацієнти-японці: 9 випадків к 3 пацієнтів; - 1,0 мг, пацієнти європеїдної раси: 5 випадків у 2 пацієнтів; - плацебо, пацієнти-японці: 1 випадок у 1 пацієнта; - плацебо, пацієнти європеїдної раси: відсутність випадків.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Експозиція і максимальна концентрація семаглутиду у рівноважному стані у пацієнтів-японців і пацієнтів європеїдної раси були схожими при очікуваному дозозалежному збільшенні. ▪ Дозозалежна втрата маси тіла була продемонстрована при застосуванні семаглутиду у рівноважному стані як у пацієнтів-японців, так і у пацієнтів європеїдної раси. ▪ Жодних нових проблем щодо безпеки або переносимості семаглутиду не спостерігалось. Загальний профіль безпеки у пацієнтів-японців та у пацієнтів європеїдної раси був схожим.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор


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

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

ЗВІТ

про клінічне випробування № 11

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	Оземпик/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордиск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордиск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове у паралельних групах рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване з багатьма дозами випробування для вивчення ефектів дії семаглутиду на функціонування β-клітин у пацієнтів з діабетом 2-го типу (D2T).
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 11 серпня 2014 року Дата завершення: 11 травня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	До участі у дослідженні та до рандомізації планувалося залучити разом 74 пацієнтів з D2T. Очікувалося, що з них завершать випробування принаймні 64 пацієнти (тобто по 32 у кожній групі лікування). До контрольної групи планувалося залучити разом 12

	<p>здорових пацієнтів. Очікувалося, що з них завершать випробування принаймні 10 пацієнтів.</p> <p>Рандомізовано було разом 75 пацієнтів р Д2Т. Три (3) пацієнти вийшли з дослідження після рандомізації (1 пацієнт групи плацебо вийшов через порушення протоколу. Один пацієнт групи прийому семаглютиду вийшов через "інші" причини та один пацієнт припинив свою участь у дослідженні через СНЯ з летальним кінцем), а 72 пацієнти завершили випробування. Всі рандомізовані пацієнти з Д2Т були включені до вибірки FAS (скор. від англ. "Full Analysis Set" – вибірка для повного аналізу) та вибірки SAS (скор. від англ. "Safety Analysis Set" – вибірка для аналізу щодо безпеки). Разом до участі у випробуванні було залучено 12 здорових пацієнтів, всі з яких його завершили.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинна мета.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити ефекти впливу семаглютиду в рівноважному стані на першу і другу фазу секреції інсуліну у пацієнтів з Д2Т (в/в тест на переносимість глюкози). <p>Вторинні цілі.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити ефекти впливу семаглютиду в рівноважному стані на рівень глюкози натщесерце і постпрандіальний рівень глюкози, на концентрацію інсуліну, С-пептиду і глюкагону у пацієнтів з Д2Т. • Оцінити ефекти впливу семаглютиду в рівноважному стані на максимальну здатність секреції інсуліну у пацієнтів з Д2Т (тест стимуляції аргініном). • Оцінити ефекти впливу семаглютиду в рівноважному стані на відгук β-клітин на покрокову інфузію глюкози у пацієнтів з Д2Т та порівняти з відгуком β-клітин у здорових пацієнтів. • Оцінити ФК багаторазового застосування семаглютиду у пацієнтів з Д2Т. • Оцінити безпеку і переносимість семаглютиду.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було одноцентрове у паралельних групах рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване з багатьма дозами випробування для вивчення ФД та ФК ефектів впливу семаглютиду у рівноважному стані у пацієнтів з Д2Т. У випробуванні була група прийому компаратору, яка складалася зі здорових пацієнтів. Пацієнтів з Д2Т було рандомізованим чином розподілено по групах прийому семаглютиду або плацебо, тоді як здорові пацієнти жодного лікування не отримували.</p> <p>В цілому, пацієнти з Д2Т відвідували центр випробування 12 разів. Після Візиту 1, що був присвячений підписанню інформованої згоди та скринінгу, під час Візиту 2 пацієнтів рандомізували перед тим, як залучити до участі в етапі лікування, що тривав 12 тижнів. Кожні 4 тижні протягом періоду лікування пацієнти відвідували центр випробування для підвищення дози (Візити 3 та 4). На початку лікування (Візит 2) та наприкінці лікування (Візит 5) пацієнти залишалися у центрі випробування на три ночі для оцінки ФД параметрів, включаючи в/в тест на переносимість глюкози, 24-годинний тест прийому їжі, тест стимуляції аргініном і тест</p>

	<p>покрокової інфузії глюкози. Перед кожним підвищенням дози здійснювали відбір зразків для аналізу ФК параметрів. Протягом періоду наступного спостереження пацієнти відвідували лікарню для відбору зразків для аналізу ФК параметрів (Візити 6-12) із частотою від 2 до 7 днів загального періоду до 35 днів (840 годин) після останнього застосування дози. В результаті цього тривалість випробування від скринінгу до завершального обстеження становила від 18 до 21 тижня, в залежності від часу Візиту 1. Здорові пацієнти відвідали лікарню загалом два рази. Після скринінгу під час Візиту 1 пацієнти відвідали центр для Візиту 2, під час якого здійснювався тест покрокової інфузії глюкози.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Ключові критерії включення для пацієнтів з Д2Т.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вік: 18-64 роки (включаючи обидві границі цього діапазону) під час підписання інформованої згоди. • Пацієнти чоловічої та жіночої статі з діагнозом Д2Т. • Пацієнти, які дотримувалися дієти і виконували фізичні вправи та/або проходили монотерапію метформіном. Доза метформіну повинна була залишатися незмінною протягом 30 днів до скринінгу. • ІМТ: 20,0-35,0 кг/м² (включаючи обидві границі цього діапазону). • HbA_{1c}: 6,5-9,0% (включаючи обидві границі цього діапазону). <p>Ключові критерії включення для здорових пацієнтів.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вік: 18-64 роки (включаючи обидві границі цього діапазону) під час підписання інформованої згоди. • Здорові пацієнти чоловічої та жіночої статі. • ІМТ: 24,0-32,0 кг/м² (включаючи обидві границі цього діапазону). • HbA_{1c}: < 6,5%.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид 1,34 мг/мл розчин для ін'єкцій, заздалегідь наповнений шприц-ручка PDS290 ємністю 1,5 мл (номер серії: CV40201). Семаглутид вприскували під шкіру один раз на тиждень. Застосовували дозу семаглутиду 1,0 мг з підвищенням дози з кроком 0,25 мг та 0,50 мг кожні 4 тижні. Першу дозу семаглутиду кожного дозового рівня та п'яту дозу 1,0 мг вводили у центрі випробування, тоді як решту ін'єкцій пацієнти робили собі самі у себе вдома.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо розчин для ін'єкцій, заздалегідь наповнений шприц-ручка PDS290 ємністю 1,5 мл (номер серії: CV40231). Плацебо вводили під шкіру один раз на тиждень у такому ж об'ємі, що й семаглутид. Плацебо застосовували за такою ж схемою підвищення дози, що й у випадку застосування семаглутиду.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакодинамічна оцінка.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Концентрація інсуліну та С-пептиду перед та після в/в болосної інфузії 25 г глюкози протягом двох хвилин в ході проведення в/в тесту на переносимість глюкози у пацієнтів з Д2Т.

	<ul style="list-style-type: none"> • Концентрація глюкози, інсуліну, С-пептиду та глюкагону перед та протягом 24-годинного тесту прийому їжі з трьома стандартизованими прийомами їжі у пацієнтів з Д2Т. • Концентрація С-пептиду перед та після в/в ін'єкції 5 г аргініну протягом 30 сек. в ході тесту стимуляції аргініном у пацієнтів з Д2Т. • Концентрація С-пептиду перед, протягом та після в/в інфузії з поступовим підвищенням дози глюкози в ході тесту покрокової інфузії глюкози у пацієнтів з Д2Т та у здорових пацієнтів. <p>Фармакокінетична оцінка.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Концентрація семаглутиду в плазмі крові.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища (НЯ) від початку випробування до завершального обстеження (5 тижнів після останнього застосування досліджуваного препарату). • Епізоди гіпоглікемії від початку випробування до завершального обстеження (5 тижнів після останнього застосування досліджуваного препарату).
18. Статистичні методи	<p>Визначення розміру вибірки пацієнтів з Д2Т. Виходячи з різниці лікувань, що була визначена у попередньому випробуванні, проведеному компанією "Ново Нордіск А/С" (випробування NN2211-1332) і присвяченому вивченню ефектів дії лікування на першу і другу фазу секреції інсуліну, дані щодо 32 пацієнтів кожної групи лікування, які завершили дослідження, були застосовані для розрахунків, щоб отримати сукупну статистичну потужність на рівні 80,6% для обох первинних складових кінцевих точок. Із припущенням, що частота виходу з дослідження становила 13-15%, планом передбачалося залучити до участі у випробуванні 74 пацієнтів (по 37 до кожної групи лікування).</p> <p>Визначення розміру вибірки популяції здорових пацієнтів. Виходячи з коефіцієнту варіації, що був визначений у попередньому випробуванні, проведеному компанією "Ново Нордіск А/С" (випробування NN2211-1332) і присвяченому вивченню відгуку β-клітин на покрокову інфузію глюкози із залученням здорових пацієнтів в якості контрольної групи, дані щодо 10 пацієнтів, які завершили дослідження, вважали придатними для оцінки кінцевих точок, пов'язаних з відгуком β-клітин. Із припущенням, що частота виходу з дослідження становить 13-15%, планом передбачалося залучити до участі у випробуванні 12 здорових пацієнтів.</p> <p>Визначення вибірки для аналізу. Були визначені такі вибірки для аналізу: - вибірка для повного аналізу даних: складалася з усіх пацієнтів, яких було рандомізовано і які отримали принаймні одну дозу препарату випробування; - вибірка для аналізу щодо безпеки: включала всіх пацієнтів, які</p>

отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Здорові пацієнти не були включені ані до вибірки для повного аналізу, ані до вибірки для аналізу щодо безпеки.

Опис статистичного аналізу.

Первинна кінцева точка.

Зміна $AUC_{0-10\text{хв}}$ та $AUC_{10-120\text{хв}}$ першої та другої фази секреції інсуліну з початку до показника наприкінці лікування. Показники AUC були отримані з кривих залежності концентрації інсуліну від часу і розраховані за допомогою методів без моделі із застосуванням лінійного методу трапецій за даними зареєстрованих концентрацій у фактичні точки часу.

Дві первинні кінцеві точки були проаналізовані окремо за допомогою лінійних нормальних моделей, оснований на логарифмованих показниках. Моделі включали фіксований ефект лікування (семаглутид/плацебо) та початковий показник, що відповідав кожній кінцевій точці в якості коваріати. Розраховані показники різниці по різних глікемічних параметрах між групами лікування були назад переведені до первісної шкали і представлені у вигляді співвідношень з 95% довірчими інтервалами.

Ключові вторинні кінцеві точки.

- Зміни $AUC_{0-10\text{хв}}$, ISR (скор. від англ. "Insulin Secretion Rate" – швидкість секреції інсуліну) та $AUC_{10-120\text{хв}}$ від початку до показника наприкінці лікування, швидкості секреції інсуліну (ISR) першої і другої фази (що вивчалася в ході в/в тесту на переносимість глюкози). Показники AUC були отримані, проаналізовані та представлені таким же чином, що й у випадку первинних кінцевих точок. Показник ISR був отриманий з профілю концентрації С-пептиду.

- Зміна $AUC_{0-24\text{год}}$ для глікемічних параметрів (що вивчалася в ході тесту стимулювання прийомом їжі) від початку до показника наприкінці лікування. Показники AUC були отримані з відповідних кривих залежності концентрації від часу і розраховані некомпартаментним аналізом без моделей із застосуванням лінійного методу трапецій за даними зареєстрованих концентрацій та фактичними точками часу. Ці кінцеві точки були проаналізовані та представлені таким же чином, що й первинні кінцеві точки.

- Зміна $AUC_{0-10\text{хв}}$ для ISR (що вивчалася в ході тесту стимуляції аргініном) від початку до показника наприкінці лікування. Показник AUC був отриманий, проаналізований і представлений таким же чином, що й первинна кінцева точка.

- Зміна $AUC_{5-12\text{ммоль,ISR}}$ (що вивчалася в ході тесту покрокової інфузії глюкози) від початку до показника наприкінці лікування. Показник AUC був отриманий з кривої залежності ISR від концентрації глюкози для рівнів глюкози від 5 до 12 ммоль/л (90-216 мг/дл) некомпартаментним аналізом без моделей із застосуванням лінійного методу трапецій за зареєстрованими показниками. Кінцева точка була проаналізована і представлена у такому ж вигляді, що й первинна кінцева точка.

- Зміна нахилу кривої залежності ISR від концентрації глюкози (що вивчалася в ході тесту покрокової інфузії глюкози) від початку до

	<p>показника наприкінці лікування. Нахил визначали для кожного окремого профілю пацієнта із розрахунком за допомогою простої регресійної моделі за логарифмами даних. Кінцева точка була проаналізована і представлена у такому ж вигляді, що й первинна кінцева точка.</p> <p>Інші вторинні кінцеві точки.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Порівняння $AUC_{5-12\text{ммоль,ISR}}$ та нахилу кривої залежності ISR від концентрації глюкози (що вивчалось в ході тесту покрокової інфузії глюкози) у пацієнтів з Д2Т та у здорових пацієнтів оцінювали шляхом описової статистики. Показник AUC отримували з кривої залежності ISR від концентрації глюкози при рівнях глюкози від 5 до 12 ммоль/л (90-216 мг/дл) некомпартментним аналізом без моделей із застосуванням лінійного методу трапецій за зареєстрованими показниками. • НЯ, що виникали внаслідок лікування, викладалися описовим чином. • Епізоди гіпоглікемії, що виникали внаслідок лікування, викладалися описовим чином.
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Із загалу 75 рандомізованих пацієнтів з Д2Т всі були білими і 51 – чоловічої статі. Середній вік становив 56 років, середня маса тіла – 91,6 кг, середній ІМТ – 29,6 кг/м², а середній показник HbA_{1c} – 7,3%.</p> <p>Із загалу 12 здорових пацієнтів усі були білими і 8 – чоловічої статі. Середній вік становив 43 роки, середня маса тіла – 81,9 кг, а середній ІМТ – 26,8 кг/м².</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Більшість результатів статистичного аналізу, пов'язаного з кінцевими точками ФД, представлена у вигляді розрахованих співвідношень показників по групах лікування (англ. "Estimated Treatment Ratios", скор. "ETR"). Показники ETR відображають середню індуковану семаглютидом зміну і середню індуковану плацебо зміну від початку до показника наприкінці лікування (наприклад показнику AUC).</p> <p>Первинні кінцеві точки.</p> <p>Секреція інсуліну за результатами вимірювання в/в тестом на переносимість глюкози посилювалася як у першій, так і в другій фазі секреції інсуліну у пацієнтів з Д2Т після лікування семаглютидом у порівнянні з показниками, отриманими після прийому плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $AUC_{0-10\text{хв.},\text{інсулін}}$ ETR (95% ДІ): 3,02 (2,53; 3,60); - $AUC_{10-120\text{хв.},\text{інсулін}}$ ETR (95% ДІ): 2,10 (1,86; 2,37). <p>Ключові вторинні кінцеві точки.</p> <p>Показник ISR за результатами вимірювання в/в тестом на переносимість глюкози збільшувався як у першій, так і в другій фазі секреції інсуліну у пацієнтів з Д2Т після лікування семаглютидом у порівнянні з показниками, отриманими після прийому плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $AUC_{0-10\text{хв.},\text{ISR}}$; ETR: 2,93 (2,50; 3,43)^{95% ДІ}; - $AUC_{10-120\text{хв.},\text{ISR}}$; ETR: 1,75 (1,60; 1,91)^{95% ДІ}. <p>Рівні глюкози і глюкагону у пацієнтів з Д2Т за результатами вимірювання тестом стимуляції прийомом їжі (тривалістю 24 години) знижувалися, а рівні С-пептиду зростали після лікування семаглютидом у порівнянні з показниками, отриманими після</p>

	<p>прийому плацебо. Суттєвої зміни параметрів інсуліну не спостерігалось.</p> <ul style="list-style-type: none"> - $AUC_{0-24\text{год.},\text{глюкоза}}$; ETR: 0,78 (0,74; 0,82)^{95%} ДІ; - $AUC_{0-24\text{год.},\text{інсулін}}$; ETR: 1,01 (0,93; 1,10)^{95%} ДІ; - $AUC_{0-24\text{год.},\text{С-пептид}}$; ETR: 1,05 (1,00; 1,10)^{95%} ДІ; - $AUC_{0-24\text{год.},\text{глюкагон}}$; ETR: 0,88 (0,83; 0,93)^{95%} ДІ. <p>Показник ISR у пацієнтів з Д2Т за результатами вимірювання тестом стимуляції аргініном збільшувався після лікування семаглутидом у порівнянні з прийомом плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $AUC_{0-10\text{хв.},\text{ISR}}$; ETR: 1,69 (1,49; 1,92)^{95%} ДІ. <p>Як показник ISR, так і нахил кривої залежності ISR від концентрації глюкози у пацієнтів з Д2Т за результатами вимірювання тестом покрокової інфузії глюкози збільшувалися після лікування семаглутидом у порівнянні з прийомом плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $AUC_{5-12\text{ммоль/л},\text{ISR}}$; ETR: 2,45 ([2,16; 2,77])^{95%} ДІ; - нахил кривої ISR від концентрації глюкози; ETR: 2,78 (2,44; 3,16)^{95%} ДІ. <p>Інші вторинні кінцеві точки.</p> <p>Середні показники ISR, нахилу кривої залежності ISR від концентрації глюкози, кліренсу глюкагону та інсуліну у пацієнтів з Д2Т, які отримували семаглутид, за результатами вимірювання тестом покрокової інфузії глюкози були ближчими до показників здорових пацієнтів, ніж у пацієнтів з Д2Т, які отримували плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> • середнє геометричне (КВ) для $AUC_{5-12\text{ммоль/л},\text{ISR}}$ (пмоль/кг): <ul style="list-style-type: none"> - здорові пацієнти: 45,72 (31,0); - пацієнти, які отримували семаглутид: 43,89 (44,6); - пацієнти, які отримували плацебо: 19,48 (43,3); • середнє геометричне (КВ) для нахилу кривої залежності ISR від концентрації глюкози [пмоль×л/(хв.×ммоль×кг)]: <ul style="list-style-type: none"> - здорові пацієнти: 1,42 (35,8); - пацієнти, які отримували семаглутид: 1,33 (53,7); - пацієнти, які отримували плацебо: 0,56 (41,2). <p>Згідно з показниками "у кориті", концентрація семаглутиду збільшувалася дозозалежним чином, що узгоджувалося з планом випробування підвищення дози. Всі параметри ФК були такими, як очікувалося.</p>
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Нових проблем, пов'язаних з безпекою лікування семаглутидом, не виявлено. • Загалом було зареєстровано три серйозні небажані явища у двох пацієнтів, які отримували семаглутид. Один з цих випадків був дорожньою аварією пішохода з летальним кінцем. Всі серйозні небажані явища, за оцінкою дослідника, були визнані як навряд чи пов'язані з досліджуваним препаратом. • Загалом два пацієнти припинили брати участь у випробуванні через небажані явища; один пацієнт був вилучений з дослідження через виникнення двох не спричинених цим лікуванням небажаних явищ перед рандомізацією, а один пацієнт покинув дослідження через серйозне небажане явище з летальним кінцем, яке описане вище. • Разом 119 НЯ було зареєстровано у 49 (65%) пацієнтів. В групі прийому семаглутиду 79 явищ були зареєстровані у 28 пацієнтів (76%), а в групі плацебо було зареєстровано 40 явищ у 21 пацієнта

	<p>(55%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Більш високий показник кількості явищ у пацієнтів групи прийому семаглютиду є переважно наслідком більшої кількості явищ з боку шлунково-кишкового тракту, зареєстрованої на одного пацієнта протягом періоду лікування. Найчастіше виникали такі явища: <ul style="list-style-type: none"> – "нудота": 18,9% та 5,3% у пацієнтів, які отримували семаглютид і плацебо, відповідно; – "блювання": 16,2% та 5,3% у пацієнтів, які отримували семаглютид і плацебо, відповідно; – "діарея": 10,8% та 7,9% у пацієнтів, які отримували семаглютид і плацебо, відповідно. • Всі небажані явища, за винятком одного (тобто серйозного небажаного явища), були або легкого, або помірною ступеня тяжкості. • Із загалу 119 НЯ 57 були навряд чи пов'язаними з досліджуваним препаратом, 55 – можливо пов'язаними з досліджуваним препаратом і 7 – вірогідно пов'язаними з досліджуваним препаратом. • Разом у 8 пацієнтів, які отримували семаглютид, виникло 8 пов'язаних з лікуванням епізодів гіпоглікемії, в той час коли у 4 пацієнтів, які отримували плацебо, виникло 7 пов'язаних з лікуванням епізодів гіпоглікемії. Із загалу пов'язаних з лікуванням епізодів гіпоглікемії один епізод у кожній групі лікування був класифікований як "тяжкий епізод глікемії або підтверджений результатами аналізу глюкози у крові епізод симптоматичної глікемії".
22. Висновок (заключення)	<p>За результатами, отриманими в цьому випробуванні, до якого було залучено пацієнтів з Д2Т, які отримували 1,0 мг семаглютиду, були зроблені такі висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - секреція інсуліну як у першій, так і в другій фазі секреції інсуліну, за результатами вимірювання тестом в/в ГТТ, посилювалася у пацієнтів з Д2Т, які отримували семаглютид, у порівнянні з тими, хто отримував плацебо; - семаглютид, за результатами вимірювання тестом стимуляції аргініном, призводив до посилення максимальної здатності до секреції інсуліну у порівнянні з плацебо; - семаглютид протягом періоду 24 години спричиняв зниження постпрандіальних рівнів глюкози і глюкагону та підвищення рівня С-пептиду у порівнянні з плацебо; - відгук β-клітин, за результатами вимірювання тестом покрокової інфузії глюкози, посилювався після лікування семаглютидом у порівнянні з плацебо, а наприкінці лікування він суттєво наближався до показника у здорових пацієнтів; - профіль ФК семаглютиду був таким, як і очікувалося. - нові проблеми щодо безпеки або переносимості семаглютиду не спостерігалися.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор


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

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 12

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордiск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордiск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите дослідження з паралельними групами, що вивчає фармакокінетику, безпеку та переносимість після одноразової підшкірної ін'єкції семаглутиду у пацієнтів із легкою, помірною чи важкою печінковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 07 серпня 2014 року Дата завершення: 03 червня 2015 року
8. Країни, де проводилося	Випробування проводилось у 4 центрах у 2 країнах: Польща: 2 центри; Словаччина: 2 центри.

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	Загалом було обстежено 65 суб'єктів дослідження; з яких 44 суб'єктам дослідження вводили підшкірно семаглутид. З цих пацієнтів 1 пацієнт був виключеним дослідником, а 1 пацієнт забрав свою згоду. Отже, випробування завершили 42 особи.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дослідити вплив після одноразової підшкірної ін'єкції семаглутиду у пацієнтів з легким, помірним або важким порушенням функції печінки порівняно з суб'єктами дослідження з нормальною функцією печінки <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дослідити інші фармакокінетичні властивості після одноразової підшкірної ін'єкції семаглутиду у пацієнтів з легким, помірним або важким порушенням функції печінки порівняно з суб'єктами дослідження з нормальною функцією печінки - Оцінити безпеку та переносимість після одноразової підшкірної ін'єкції семаглутиду у осіб із легким, помірним або важким порушенням функції печінки та у осіб із нормальною функцією печінки
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, багатоцентрове, однодозове дослідження з паралельними групами, що вивчало фармакокінетику, безпеку та переносимість семаглутиду у чотирьох груп суб'єктів дослідження з легкою, помірною чи важкою печінковою недостатністю або з нормальною функцією печінки. Класифікація порушень функції печінки для осіб із порушеннями функції печінки проводилась згідно з класифікацією порушеної функції печінки за Чайлдом-П'ю згідно з рекомендаціями, наданими ЕМА та FDA. Графік візитів дослідження розпочинався зі скринінгового візиту (візит 1) для оцінки придатності пацієнта для участі у дослідженні, який відбувся за 2–28 днів до дня дозування під час візиту 2 (день 1). Під час візиту дозування (візит 2) суб'єкти дослідження мали знаходитись у клініці на місці з дня -1 (попередня доза) протягом 1-го дня (дозування) та протягом мінімум 5 днів після дозування (120 годин після дози). Амбулаторні візити відбувались у 7, 8, 15, 22 та 29 дні; контрольний візит був здійснений на 36 день. Зразки для біоаналізу семаглутиду відбирали під час усіх візитів від візиту попередньої дози до візиту подальшого спостереження. Загальна розрахункова тривалість випробування становила 39-65 днів залежно від графіку індивідуального відвідування.
12. Основні критерії включення	<p>Ключові критерії включення</p> <ul style="list-style-type: none"> - Чоловік чи жінка, вік ≥ 18 років на момент підписання інформованої згоди - Індекс маси тіла (ІМТ) 18,5-40,0 $\text{кг}/\text{м}^2$ (обидва включно) <p>Критерії включення лише для осіб з порушеннями функції печінки (легкий, помірний та важкий ступінь):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Діагноз цирозу внаслідок паренхіматозної хвороби печінки, класифікований як ступінь А, В або С за шкалою Чайлда-П'ю за оцінкою дослідника, який підтверджений та задокументований історією хвороби, фізичним обстеженням та принаймні одним із

	<p>наступних: ультразвукове дослідження печінки, осьова комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) та/або біопсія печінки</p> <p>Критерії включення лише для осіб з нормальною печінковою функцією:</p> <p>- Суб'єкти дослідження, які на основі фізичного обстеження, анамнезу, електрокардіограми (ЕКГ), життєво важливих показників та результатів біохімії, коагуляції, гематологічних досліджень та аналізу сечі, проведених під час скринінгового візиту, за оцінками дослідника</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Наступний досліджуваний препарат для підшкірних ін'єкцій був наданий компанією «Ново Нордіск А/С», Данія:</p> <p>- Семаглутид розчин для ін'єкцій, 1,34 мг/мл у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл</p> <p>Випробуваний препарат вважався досліджуваним лікарським засобом. Семаглутид виготовлявся та постачався компанією «Ново Нордіск А/С», Данія.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	У цьому дослідженні не застосовували референтну терапію.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні оцінки: ключові фармакокінетичні (ФК) оцінки базувались на профілях концентрації семаглутиду у плазмі крові після одноразової підшкірної дози 0,5 мг. Первинною оцінкою було співвідношення площ під кривими (AUC) між групами печінкової недостатності та нормальною групою печінкової функції.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ), епізоди гіпоглікемії, вимірювання основних показників стану організму, ЕКГ, фізичне обстеження та клінічні лабораторні оцінки.
18. Статистичні методи	Визначення обсягу вибірки Розрахунок обсягу вибірки базувався на потужності порівняння між кожною з трьох груп пацієнтів з печінковою недостатністю та групою пацієнтів з нормальною функцією печінки для первинної кінцевої точки $AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}}$. Розрахунок був отриманий за допомогою двох односторонніх тестів, кожен з яких на рівні 5% значущості (що відповідає 90% двосторонньому довірчому інтервалу) та потужності приблизно 80%, щоб мати змогу успішно пройти ієрархію тестів. З метою обмеження кількості суб'єктів дослідження у печінкових групах було обрано розподіл суб'єктів дослідження із нормальною печінковою

	<p>функцією у співвідношенні 2:1:1:1 у порівнянні з кожною з інших печінкових груп.</p> <p>Визначення популяції для аналізу</p> <p>Популяція для аналізу безпеки (ПАБ) включала усіх суб'єктів дослідження, які зазнали однієї дози випробуваного препарату.</p> <p>Популяція повного аналізу (ППА) включала усіх суб'єктів дослідження, які піддавались одній дозі випробуваного препарату. У виняткових випадках суб'єкти дослідження повинні були бути виключені з популяції повного аналізу. У таких випадках виключення мало бути обґрунтованим та задокументованим. Аналіз кінцевих точок ФК базувався на популяції повного аналізу. Аналіз кінцевих точок безпеки базувався на популяції для аналізу безпеки.</p> <p>Первинна кінцева точка</p> <ul style="list-style-type: none"> - $AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}}$, площа під кривою залежності концентрація-час семаглутиду в плазмі від часу 0 до нескінченності після одноразового застосування семаглутиду <p>Вторинні кінцеві точки</p> <p>Підтримуюча вторинна фармакокінетична кінцева точка</p> <ul style="list-style-type: none"> - $C_{\text{макс, сема СВ}}$, максимальна спостережувана концентрація семаглутиду в плазмі після одноразового застосування семаглутиду - $t_{\text{макс, сема СВ}}$, час до максимальної спостережуваної концентрації семаглутиду в плазмі після одноразового введення семаглутиду - $t_{1/2, \text{сема СВ}}$, кінцевий період напіввиведення семаглутиду після одноразової дози семаглутиду - $f_{\text{н, сема}}$, фракція незв'язаного семаглутиду (оцінюється на плазмі попередньої дози, взятої під час візиту 2) <p>Підтримуючі кінцеві точки безпеки та переносимості</p> <p>Оцінки від вихідного рівня (візит 2, день 1) до подальшого спостереження (до 5 тижнів після одноразового введення семаглутиду):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Кількість небажаних явищ, що виникають при лікуванні (НЯВЛ) - Кількість епізодів гіпоглікемії <p>Статистичний аналіз первинної кінцевої точки</p> <p>Первинна кінцева точка була отримана як сума площі під кривою від 0 до останнього вимірюваного спостереження та площі під кривою від останнього вимірюваного спостереження до нескінченності. Перша площа була отримана із застосуванням стандартних некомпонентних методів з використанням лінійного трапецієподібного методу на спостережуваних концентраціях з використанням фактичних часових точок. Остання площа була оцінена з використанням розрахункового періоду напіввиведення та прогнозованої концентрації на останньому кількісно вимірюваному спостереженні. Первинну кінцеву точку порівнювали між трьома групами пацієнтів з печінковою недостатністю (легка, помірна та важка) та групою з нормальною функцією печінки. Порівняння між групами проводили з використанням лінійної нормальної моделі з логарифмічно перетвореною $AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}}$ в якості залежної змінної, $\log(\text{вагою})$ та віком як безперервними коваріатами та статтю та групою функцій печінки (чотири рівні) в якості категоріальних факторів. Модель включала дані з усіх трьох груп печінкової недостатності, а також групи з нормальною печінковою функцією і допускала різні варіації в кожній з цих чотирьох груп. Розрахункові відмінності в логарифмічно</p>
--	--

трансформованих значеннях між групою з нормальною функцією печінки та кожною з трьох груп з печінковою недостатністю були зворотно перетворені в початковий масштаб і представлені у вигляді співвідношень разом із відповідними двосторонніми 90% довірчими інтервалами (ДІ).

Для ієрархічної схеми тестування було заявлено «відсутність ефекту» між групами з урахуванням множинності порівнянь. Було заявлено про «відсутність ефекту» групи з функцією печінки на $AUC_{0-\infty, \text{сєма СВ}}$, якщо 90% ДІ для співвідношення між цими двома групами повністю містився в інтервалі [0,70, 1,43]. Якщо для групи легкого порушення функції печінки не було заявлено про «відсутність ефекту», ми не повинні оголошувати «відсутність ефекту» для інших двох груп печінкової недостатності. Якщо, з іншого боку, «відсутність ефекту» було виявлено для групи легких порушень функції печінки, ми згодом спробували заявити про «відсутність ефекту» для групи помірного ступеня печінкової недостатності. Нарешті, якщо це було можливо, слід було дослідити «відсутність ефекту» у групі тяжких порушень функції печінки.

Подальші дослідницькі аналізи зв'язку між $AUC_{0-\infty, \text{сєма СВ}}$ та альбуміном (сироваткою) проводили із застосуванням регресійного методу, що включає альбумін (сироватку) як безперервну коваріату. Попередньо визначеним підходом для цього було використання моделі лінійної регресії з логарифмічно перетвореною $AUC_{0-\infty, \text{сєма СВ}}$ як залежною змінною та $\log(\text{альбуміном(сироватка)})$ як незалежною змінною. Крім того, модель включала стать як категоріальну пояснювальну змінну та $\log(\text{вагу})$ та вік як безперервні пояснювальні змінні. Були представлені оцінки всіх коефіцієнтів параметрів у моделі разом із двостороннім 95% ДІ. Було вивчено відповідність моделі, і нелінійний підхід не був необхідним. Модель була доповнена діаграмою розсіювання спостережуваних значень порівняно з альбуміном (сироватка).

Подібний підхід також застосовувався для загального білірубіну (сироватка) та пролонгації протромбінового часу (плазма).

Після отриманих результатів було вирішено додати його перед логарифмічним перетворенням для подовження протромбінового часу (плазма), оскільки цей параметр може стати трохи негативним. Крім того, також була проаналізована модель, що включає всі три параметри.

Статистичний аналіз допоміжних вторинних фармакокінетичних кінцевих точок

Для Смакс була використана та ж модель, що і для первинної кінцевої точки. Формальне тестування з використанням критерію «відсутність ефекту» для Смакс не проводилось. Подальші дослідницькі аналізи зв'язку між $C_{\text{макс, сєма СВ}}$ та альбуміном (сироватка), загальним білірубіном (сироватка) та подовженням часу протромбіну (плазма) проводились так само, як і для первинної кінцевої точки. Інший дослідницький аналіз мав бути проведений, якщо це було визнано відповідним.

Статистичне представлення вторинних кінцевих точок безпеки

Статистичний аналіз вторинних кінцевих точок безпеки не проводився, і вони були підсумовані за допомогою описової статистики.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Нормальна	Легке	Помірне	Важке
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Кількість суб'єктів дослідження	19	8	10	7
Стать				
Жінки	10 (52,6)	3 (37,5)	8 (80,0)	2 (28,6)
Чоловіки	9 (47,4)	5 (62,5)	2 (20,0)	5 (71,4)
Країна				
Польща	2 (10,5)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (14,3)
Словаччина	17 (89,5)	8 (100,0)	9 (90,0)	6 (85,7)
Причина хвороби печінки				
Алкогольна хвороба печінки		3 (37,5)	8 (80,0)	7 (100,0)
Вірусний гепатит		2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Хвороба печінки, викликана медикаментами		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Автоімунна хвороба печінки		1 (12,5)	2 (20,0)	0 (0,0)
Інше		2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Пацієнти з діабетом 2 типу		0 (0,0)	1 (10,0)	1 (14,3)
N: Кількість суб'єктів дослідження, %: процентна частка пацієнтів				
20. Результати ефективності	<p>Наступні висновки ФК були зроблені після одноразового підшкірного введення семаглутиду в дозі 0,5 мг у пацієнтів з нормальною функцією печінки та у осіб із легким, помірним та важким порушенням функції печінки:</p> <p>Первинна кінцева точка $AUC_{0-\infty, \text{сема, СВ}}$ відповідала критерію «відсутність ефекту» для всіх 3 груп печінкової недостатності порівняно з групою нормальної печінкової функції. Розрахункові співвідношення середньої $AUC_{0-\infty, \text{сема, СВ}}$ для кожної групи печінкової недостатності щодо групи з нормальною функцією печінки становили: легкий ступінь 0,95 [0,77; 1,16], помірний ступінь 1,02 [0,93; 1,12] та важкий ступінь 0,97 [0,84; 1,12]</p> <p>- Розрахункові співвідношення середнього $C_{\text{макс, сема СВ}}$ для кожної групи печінкової недостатності до групи з нормальною печінковою функцією, схоже, не пов'язані зі ступенем печінкової функції (співвідношення: легкий/нормальний 0,99 [0,80; 1,23], помірний/нормальний 1,02 [0,88; 1,18] та важкий/нормальний 1,15 [0,89; 1,48]). Аналіз чутливості $C_{\text{макс, сема СВ}}$ виключаючи екстремальне значення у групі важких порушень функції печінки із статистичного аналізу, отримав співвідношення ближче до 1 для важкого/нормального: 1,05 [0,88; 1,25]</p> <p>- Медіана $t_{\text{макс, сема СВ}}$ (діапазон: 53,6–77,8 годин) та середнє геометричне $t_{1/2, \text{сема СВ}}$ (діапазон: 150–163 години) семаглутиду виявилися подібними у суб'єктів дослідження із нормальною функцією печінки та у суб'єктів дослідження із порушеною функцією печінки</p> <p>- Фракція незв'язаного семаглутиду, оцінена за допомогою аналізу <i>in vitro</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - становила менше 0,5% для всіх випробовуваних - виявилось, що збільшується із збільшенням ступеня порушення функції печінки - слід тлумачити з обережністю, оскільки аналіз не відображає умов <i>in vivo</i> <p>- Семаглутид не піддавався кількісному вимірюванню в жодних зразках сечі (всі результати були нижчими за нижню межу кількісного визначення (НМКВ), а тому нирковий кліренс не оцінювався</p>			

21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - У цьому дослідженні нових проблем безпеки, пов'язаних з лікуванням однією дозою семаглутиду 0,5 мг для підшкірного застосування не було виявлено - Не повідомлялося про випадки смерті, СНЯ, медичні явища, які представляють інтерес (MESI) або НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні - Загалом 10 суб'єктів дослідження (22,7%) повідомили про 12 НЯ - всі НЯ були легкими або помірними - Повідомлено про 3 безсимптомні епізоди гіпоглікемії у 3 суб'єктів дослідження - Не повідомлялося про важкі або симптоматичні епізоди гіпоглікемії, підтвержені рівнями глюкози в крові - На основі оцінки життєво важливих показників не було виявлено нових висновків щодо безпеки - На основі клінічних лабораторних оцінок клінічно значущих змін не спостерігалось
22. Висновок (заключення)	<p>З цього клінічного дослідження, яке включало суб'єктів дослідження з нормальною печінковою функцією, та пацієнтів з легким, помірним або важким порушенням функції печінки, які отримували одну підшкірну дозу семаглутиду 0,5 мг були зроблені наступні висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - На застосування семаглутиду не впливало порушення функції печінки - Фармакокінетичні показники для осіб з порушеннями функції печінки були подібними до показників осіб з нормальною функцією печінки - Фракція нез'язаного семаглутиду, оцінена за допомогою аналізу <i>in vitro</i>, становила менше 0,5% для всіх суб'єктів дослідження - Нових проблем безпеки та переносимості семаглутиду не спостерігалось

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор


(підпис) disk
Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 13

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ретельна оцінка QTc для вивчення ефекту дії семаглотиду на серцеву реполяризацію у здорових осіб: рандомізоване подвійне сліпе з трьома паралельними групами лікування плацебо контрольоване випробування за гніздовим перехресним планом для позитивного контролю із застосуванням моксифлоксацину. Назва, що зазначена на сайті www.clinicaltrials.gov : Ретельна оцінка QTc для вивчення ефекту дії семаглотиду на серцеву реполяризацію у здорових осіб.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 26 лютого 2014 року Дата завершення: 23 квітня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне	Німеччина

випробування	
9. Кількість досліджуваних	Загалом планувалося залучити до участі у дослідженні 168 пацієнтів. Разом було рандомізовано 168 пацієнтів, 166 з яких отримали досліджуваний препарат: 83 отримували семаглотид, а 83 – плацебо. Шістнадцять (16) пацієнтів вийшли з дослідження після рандомізації, а завершили все випробування 152 пацієнти. Всі пацієнти, які отримували досліджуваний препарат, були включені до вибірки для повного аналізу і до вибірки для аналізу щодо безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Підтвердити той факт, що лікування семаглотидом не спричиняє неприйнятному подовженню процесу серцевої реполяризації у порівнянні з плацебо. Це здійснюється шляхом демонстрації того, що верхня границя однобокого 95% довірчого інтервалу (ДІ) максимальної середньої підбраної за часом різниці QTcI (тобто початковий відкоригований інтервал QT з урахуванням індивідуальних показників частоти серцевих скорочень) для семаглотиду 1,5 мг у порівнянні з плацебо становить менше 10 мсек. <p>Вторинні цілі.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Встановити чутливість вимірювання QT в ході випробування шляхом вивчення ефектів дії одноразового застосування дози моксифлоксацину (позитивний контроль) у порівнянні з плацебо. Це здійснюється шляхом демонстрації того, що верхня границя однобокого 95% довірчого інтервалу (ДІ) максимальної середньої підбраної за часом різниці QTcI для моксифлоксацину у порівнянні з плацебо становить більше 5 мсек. ▪ Порівняти інші електрокардіографічні (ЕКГ) параметри після лікування семаглотидом (0,5, 1,0 та 1,5 мг) та плацебо, включаючи частоту серцевих скорочень та PR-інтервал. ▪ Оцінити взаємозв'язок експозиції з відгуком між концентрацією семаглотиду і будь-якими змінами QTcI. ▪ Оцінити дозозалежність семаглотиду. ▪ Оцінити безпеку і переносимість семаглотиду протягом усього періоду експозиції.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це випробування було одноцентровим в паралельних групах з трьома групами лікування рандомізованим подвійним сліпим плацебо контрольованим випробуванням із застосуванням багатьох доз семаглотиду, що підвищувалися до 1,5 мг, а також із одноразовим застосуванням дози моксифлоксацину 400 мг в якості позитивного контролю.</p> <p>Для оцінки чутливості вимірювання QT групу прийому плацебо семаглотиду поділили на дві підгрупи (Групи 2A та 2B) за гніздовим перехресним планом. Пацієнтів було рандомізовано у співвідношенні 2:1:1, як зазначено нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> - група 1: лікування "семаглотид + плацебо моксифлоксацину".

	<p>Пацієнти отримували плацебо моксифлоксацину як перед початком, так і наприкінці лікування семаглютидом;</p> <p>- група 2А: лікування "плацебо семаглютиду + моксифлоксацин/плацебо моксифлоксацину". Пацієнти отримували моксифлоксацин перед початком прийому плацебо семаглютиду, а плацебо моксифлоксацину – наприкінці прийому плацебо семаглютиду;</p> <p>- група 2В: лікування "плацебо семаглютиду + плацебо моксифлоксацину/моксифлоксацин". Пацієнти отримували плацебо моксифлоксацину перед початком прийому плацебо семаглютиду, а моксифлоксацин – наприкінці прийому плацебо семаглютиду.</p> <p>Період випробування включав 13 візитів до центру проведення випробування. Після скринінгу (Візит 1) пацієнтів під час Візиту 2 рандомізували, після чого протягом 72 годин знімали ЕКГ-показники; початкові показники за 48 годин в Дні 1-2 та показники за 24 години в Дні 3-4 після застосування моксифлоксацину/плацебо моксифлоксацину. Після оцінки чутливості кількісного визначення розпочиналося застосування семаглютиду/плацебо семаглютиду 0,25 мг один раз на тиждень. Підвищення дози до 0,5, 1,0 та 1,5 мг один раз на тиждень здійснювали під час відвідування пацієнтами центру випробування через 4 тижні лікування із застосуванням кожного рівня дози (Візити 4, 6 та 8 відповідно). Після четвертого дозування (рівноважний стан) рівнями дози 0,5, 1,0 та 1,5 мг (Візити 5, 7 та 11 відповідно) знімали ЕКГ-показники за 48 годин. Після останнього зняття ЕКГ-показників за 48 годин при застосуванні дози семаглютиду 1,5 мг здійснювали другий тест визначення чутливості аналізу, тобто знімали ЕКГ-показники за 24 години під впливом моксифлоксацину/плацебо моксифлоксацину (Візит 11, День 3).</p> <p>Завершальний візит здійснювався через 5-7 тижнів після останнього застосування семаглютиду (Візит 13). Загальна тривалість випробування від скринінгу до завершального візиту у кожного окремого пацієнта становила від 22 до 27 тижнів. Оцінка QT базувалася на ЕКГ-показниках за 48 годин періоду спостереження (та періоду спостереження протягом 24 годин після застосування моксифлоксацину). ЕКГ-показники та відбір крові на визначення фармакокінетичних (ФК) параметрів семаглютиду та моксифлоксацину здійснювалися в одні й ті ж точки часу протягом періодів спостереження для того, щоб уможливити здійснення аналізу кореляції між концентрацією препарату та QTcI. Така ж схема відбору крові була застосована для вивчення ФК профілю семаглютиду під час Візиту 3 протягом періоду застосування четвертої дози семаглютиду/плацебо семаглютиду 0,25 мг для створення можливості оцінки дозозалежності при всіх дозових рівнях.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Ключові критерії включення.</p> <p>▪ Здорові особи чоловічої або жіночої статі віком 18-55 років (включно обидві границі діапазону) під час підписання інформованої згоди.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ІМТ: 20-30 кг/м² (включно обидві границі діапазону). ▪ Маса тіла: 60-110 кг (включно обидві границі діапазону). ▪ Результати ЕКГ-обстеження в межах норми.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид 1,34 мг/мл розчин для ін'єкцій, заздалегідь наповнений шприц-річка PDS290 ємністю 1,5 мл (номери серії: CV40205 та CV40201). Семаглутид вводили ін'єкцією під шкіру один раз на тиждень. Лікування семаглутидом розпочинали застосуванням дози 0,25 мг і підвищували її до 1,5 мг ін'єкціями один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів для кожного дозового рівня (0,25 мг, 0,50 мг, 1,0 мг, 1,5 мг). Першу та останню дозу кожного дозового рівня вводили у центрі випробування і всі ін'єкції доз найвищого дозового рівня (1,5 мг) робили у центрі випробування. Решту ін'єкцій пацієнти робили собі самі у себе вдома.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо семаглутиду розчин для ін'єкцій під шкіру, заздалегідь наповнений шприц-ручка PDS290 ємністю 1,5 мл (номери серії: CV40231 та DV40008). Плацебо семаглутиду вводили ін'єкцією під шкіру один раз на тиждень в об'ємах, еквівалентних об'ємам семаглутиду, з дотриманням такої ж схеми підвищення дози, як і при застосуванні семаглутиду. Моксифлоксацин (препарат Авелокс[®]) 400 мг, таблетки для перорального застосування (номери серій: ВХА4VUD та ВХFP9F1). Плацебо моксифлоксацину таблетки для перорального застосування (номер серії: C1110027). Одноразова доза моксифлоксацину/плацебо моксифлоксацину застосовувалася пероральним чином для оцінки чутливості вимірювання QT під час Візитів 2 та 11.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ЕКГ-показники протягом 0-48 годин після четвертого введення семаглутиду/плацебо семаглутиду при дозових рівнях 0,5, 1,0 та 1,5 мг. ▪ ЕКГ-показники протягом 0-24 годин після одноразового застосування дози моксифлоксацину/плацебо моксифлоксацину. ▪ Концентрації семаглутиду, що вимірювалися паралельно з 48-годинним періодом ЕКГ-обстеження після четвертого введення семаглутиду при дозових рівнях 0,25, 0,5, 1,0 та 1,5 мг.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві точки безпеки.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Частота небажаних явищ (НЯ) від початку до завершального візиту (5-7 тижнів після останнього застосування досліджуваного препарату).
18. Статистичні методи	<p>Визначення розміру вибірки.</p> <p>Розмір вибірки розраховували для того, щоб забезпечити загальну статистичну потужність на рівні 80% для підтвердження того, що всі верхні границі стандартних однобічних 95% ДІ для одинадцяти порівнянь між семаглутидом 1,5 мг та плацебо семаглутиду протягом перших 48 годин після застосування семаглутиду/плацебо семаглутиду були меншими 10 мсек. Статистична потужність на рівні 80% була отримана з</p>

припущенням, що кожний ДІ був незалежним, тобто розмір вибірки задовольняє те, що верхня границя кожного ДІ була менше 10 мсек із статистичною потужністю $(0,80)^{1/11} = 0,98$.

Вибірка на основі загальної статистичної потужності на рівні 80%, стандартного відхилення 11 мсек та справжньої незареєстрованої різниці між лікуванням семаглютидом і плацебо семаглютиду на рівні 3 мсек вважалася достатньою для оцінки первинної цілі. Розрахований розмір вибірки вважався достатнім, позаяк очікувалося, що різниця між лікуванням семаглютидом і плацебо семаглютиду становитиме менше 3 мсек. Крім того, при 69 пацієнтах, які завершили випробування, на кожную групу лікування справжня незареєстрована різниця лікування на рівні 2 мсек здатна забезпечити принаймні 90% статистичної потужності випробування.

Виходячи з наведених вище розрахунків і з метою забезпечення однакової кількості пацієнтів у групах гніздової перехресної схеми, передбачалося рандомізувати вибірку загальною кількістю 168 пацієнтів (140 пацієнтів, які завершать випробування, з припущенням, що приблизно 16% з них вийдуть з нього).

Визначення вибірок аналізу.

- Вибірка для повного аналізу: включає всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу препарату дослідження. Пацієнти вибірки для повного аналізу будуть включені до оцінки "як такі, що отримали лікування".

- Вибірка для аналізу щодо безпеки: включає всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу препарату дослідження. Пацієнти вибірки для аналізу щодо безпеки будуть включені до оцінки "як такі, що отримали лікування".

Опис статистичного аналізу.

Первинна кінцева точка.

- Інтервал QTcI, визначений за ЕКГ-показниками, отриманими в 11 точках часу протягом 0-48 годин після застосування четвертої дози семаглютиду/плацебо семаглютиду при дозовому рівні 1,5 мг. Первинну кінцеву точку аналізували за допомогою змішаної моделі повторних вимірювань аналізу шляхом застосування підібраних за часом інтервалів QTcI для 11 часових точок відбору зразків в якості залежних змінних. Модель включала варіант лікування (семаглютид 1,5 мг або плацебо) в якості фіксованих чинників і початкові показники вимірювання інтервалів QTcI в якості коваріатів, з припущенням неструктурованої коваріантної матриці. Крім того, згрупувалися чинник варіанту лікування і коваріати в межах кожної часової точки відбору зразків. З такої моделі були розраховані 11 однобоких тестів з рівнем значущості 5% з оцінкою середньої різниці інтервалу QTcI між варіантами лікування семаглютидом 1,5 мг та плацебо не більше 10 мсек і була також розрахована середня різниця між варіантами лікування з однобоким 95% ДІ (однак для повноти завершення представлено двобічний 90% ДІ). Первинна мета вважалася досягнутою, якщо всі 11 *p*-величин були статистично значущими (тобто < 5%), тобто всі верхні границі 11 однобоких 95% ДІ (або еквівалентно верхні границі двобічних 90% ДІ) були б менше 10 мсек.

Ключові вторинні кінцеві точки.

▪ Інтервал QTcI, визначений за ЕКГ-показниками, отриманими на двох з восьми часових точках протягом 0-24 годин після одноразового застосування дози моксифлоксацину/плацебо моксифлоксацину.

Кінцеві точки аналізувалися для визначення чутливості вимірювання інтервалу QT і включали 8 підібраних за часом вимірювання показників інтервалу QTcI, отриманих протягом 24 годин після застосування моксифлоксацину/плацебо моксифлоксацину під час Візитів 2 та 11. Дві часові точки 3 та 6 годин після застосування доз вважалися точками для підтвердження результатів. Для підтвердження цієї оцінки використовувалися лише вимірювання, отримані у двох групах застосування плацебо семаглутиду (група 2A та група 2B). Середня різниця величини інтервалу QTcI між варіантами лікування моксифлоксацином і плацебо моксифлоксацину в кожен часову точку оцінювали шляхом ANOVA із застосування варіанту лікування (моксифлоксацин або плацебо моксифлоксацину), періоду (Візити 2 або 11) та ознаки пацієнта в якості фіксованих ефектів, а показника QTcI перед дозуванням в якості коваріати. Чутливість вимірювання інтервалу QT була встановлена так, щоб нижній рівень 95% ДІ розрахованої середньої різниці інтервалу QTcI між варіантами лікування моксифлоксацином та плацебо виключав би 5 мсек у принаймні одній з двох часових точок підтвердження результатів. Це повинно було відповідати застосуванню поправки Бонферроні для множинних порівнянь. Інші вторинні кінцеві точки.

▪ Частота серцевих скорочень та PR-інтервал за показниками ЕКГ-обстеження, отриманими на 11 точках часу протягом 0-48 годин після застосування четвертої дози семаглутиду/плацебо семаглутиду при дозових рівнях 0,5, 1,0 та 1,5 мг. Частота серцевих скорочень та PR-інтервали аналізувалися окремо на тій же моделі, що зазначена для первинної кінцевої точки. Результати були представлені за методом середніх найменших квадратів з відповідним двобічним 90% ДІ та розрахованими середніми показниками різниці частоти серцевих скорочень та PR-інтервалу при різних варіантах лікування у кожен точку часу з відповідним двостороннім 90% ДІ.

▪ Взаємозв'язок між експозицією та відгуком.

Здійснено пошуковий аналіз відкоригованих за початковим показником інтервалу QTcI при рівноважному стані семаглутиду в дозі 0,5 мг, 1,0 мг та 1,5 мг та відповідних концентрацій семаглутиду в плазмі крові. Одинадцять показників інтервалу QTcI, що вимірювалися протягом 48 годин після застосування семаглутиду у рівноважному стані в дозах 0,5, 1,0 та 1,5 мг, були відкориговані за плацебо шляхом віднімання підібраних за часом розрахованих середніх інтервалів QTcI у пацієнтів, які отримували плацебо семаглутиду. Залежність відгуку від концентрації аналізували за допомогою лінійної змішаної моделі із застосуванням показників вимірювання інтервалу QTcI після віднімання плацебо в якості залежної змінної, логарифму концентрацій семаглутиду в плазмі крові та початкового показника інтервалу QTcI в якості коваріат, а ознаки пацієнта – в якості

	<p>випадкового ефекту. Для цієї оцінки використовувалися лише вимірювання, отримані в групі прийому семаглутиду (група 1). За допомогою графічного вивчення даних визначалося, чи треба логарифмувати показники концентрації семаглутиду в плазмі крові перед здійсненням аналізу, або варто застосувати інші, окрім лінійної, функціональні форми, що здатні краще описати взаємозв'язок між концентрацією та величиною інтервалу QTcI.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Дозозалежність. <p>Для оцінки дозозалежності семаглутиду кінцеві точки $AUC_{0-168\text{год.,sema,SS}}$, $AUC_{0-48\text{год.,sema,SS}}$ та $C_{\text{max,sema,SS}}$ (які оцінювали після четвертого застосування семаглутиду в дозі 0,25, 0,5, 1,0 та 1,5 мг) логарифмували і аналізували по кожній кінцевій точці за допомогою лінійної змішаної моделі з логарифмом дози в якості фіксованого ефекту та ідентифікаційного коду пацієнта – в якості випадкового ефекту. Представлено розрахований показник 2^{β} (де β був логарифм нахилу кривої дози в описаному вище аналізі) з відповідними 95% ДІ. "2" означало кратність, на яку змінився би чинник кінцевої точки ($AUC_{0-168\text{год.,sema,SS}}$, $AUC_{0-48\text{год.,sema,SS}}$ або $C_{\text{max,sema,SS}}$), якщо дозу б подвоїли, а "2"^{β}, що дорівнює 2, означало дозозалежність кінцевої точки.</p> <p>Кінцева точка безпеки.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Частоту НЯ оцінювали шляхом описової статистики.
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Вибірки для аналізу включали 166 здорових пацієнтів (67 жінок та 99 чоловіків) середнього віку 38,2 року із середньою масою тіла 77,3 кг та середнім ІМТ 25,1 кг/м². Більшість пацієнтів належали до білої раси (96,4%) та були не іспанського або латиноамериканського походження (98,8%). На той час жодний з пацієнтів не палив.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Неприйнятне подовження інтервалу QTcI при рівноважному стані семаглутиду 1,5 мг не спостерігалось. • Всі величини верхньої границі 11 двобічних 90% ДІ для розрахованих середніх показників різниці варіантів лікування були менше 10 мсек. • Було помічено скорочення інтервалу QTcI. • Розраховані середні показники різниці між варіантами лікування з точки зору відкоригованих за початковим показником інтервалу показників QTcI між пацієнтами, які отримували семаглутид 1,5 мг та плацебо, знаходилися у діапазоні від -6,56 мсек (-10,14; -2,98)^{90% ДІ} до -3,16 мсек (-6,62; 0,29)^{90% ДІ}. <p>Ключові вторинні кінцеві точки.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Чутливість вимірювання інтервалу QT була продемонстрована після застосування одноразової дози моксифлоксацину 400 мг. • Нижні границі 95% ДІ для розрахованих середніх показників різниці варіантів лікування були більше 5 мсек. в обидві часові точки, що слугували точками підтвердження результатів. • Розраховані середні показники різниці варіантів лікування через 3 та 6 годин після застосування препаратів між пацієнтами, які отримували моксифлоксацин і плацебо

	<p>моксифлоксацину, становили 12,29 мсек (10,97; 13,61)^{95%} ді та 8,87 мсек (7,12; 10,61)^{95%} ді відповідно.</p> <p>Інші вторинні кінцеві точки.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Лікування семаглютидом супроводжувалося підвищенням частоти серцевих скорочень при всіх дозових рівнях. <ul style="list-style-type: none"> • Розраховані діапазони середніх показників різниці варіантів лікування для відкоригованої на початковий показник частоти серцевих скорочень між пацієнтами, які отримували семаглютид, та тими, хто отримував плацебо, були такими: <ul style="list-style-type: none"> - семаглютид 0,5 мг: від 5,25 ударів на хвилину (3,32; 7,18)^{90%} ді до 8,48 уд./хв. (6,87; 10,09)^{90%} ді; - семаглютид 1,0 мг: від 6,74 уд./хв. (4,87; 8,62)^{90%} ді до 9,66 уд./хв. (8,04; 11,29)^{90%} ді; - семаглютид 1,5 мг: від 7,66 уд./хв (5,52; 9,80)^{90%} ді до 11,10 уд./хв. (9,58; 12,62)^{90%} ді. ▪ Застосування семаглютиду супроводжувалося подовженням PR-інтервалу при всіх дозових рівнях. <ul style="list-style-type: none"> • розраховані діапазони різниці середніх показників, відкоригованих за початковим рівнем величин PR-інтервалу при різних варіантах лікування у пацієнтів, які отримували семаглютид та плацебо, були такими: <ul style="list-style-type: none"> - семаглютид 0,5 мг: від 6,11 мсек (1,98; 10,23)^{90%} ді до 10,72 мсек (6,25; 15,20)^{90%} ді; - семаглютид 1,0 мг: від 3,53 мсек (-1,08; 8,15)^{90%} ді до 9,22 мсек (4,96; 13,47)^{90%} ді; - семаглютид 1,5 мг: від 4,56 мсек (0,65; 8,46)^{90%} ді до 10,02 мсек (6,15; 13,89)^{90%} ді. ▪ Не виявлено свідчень, що вказували б на наявність дозозалежності між показниками QTcI-інтервалу, відкоригованих за початковими рівнями та плацебо, та концентрацією семаглютиду. <ul style="list-style-type: none"> • Розрахований нахил: 0,43 (-0,03; 0,89)^{95%} ді. ▪ Збільшення AUC_{0-48год.,sema,SS} та C_{max,sema,SS} із збільшенням дози відповідало критерію наявності дозозалежності. <ul style="list-style-type: none"> • Для AUC_{0-168год.,sema,SS} спостерігалось статистично значуще відхилення від дозозалежності. Разом з тим, враховуючи розраховану константу подвоєння 2,02 (2,00; 2,04)^{95%} ді, це відхилення не вважалося клінічно важливим.
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> ▪ У цій популяції здорових пацієнтів не було виявлено жодних нових проблем з безпеки застосування під шкіру семаглютиду в дозі до 1,5 мг. <ul style="list-style-type: none"> • НЯ: <ul style="list-style-type: none"> – випадки смерті в ході цього випробування не зареєстровані; – один пацієнт, який отримував семаглютид, повідомив про одне серйозне НЯ (за терміном переважного використання "перелом ключиці"); – двоє пацієнтів, які отримували семаглютид, та 4 пацієнти, які приймали плацебо, покинули дослідження через виникнення у них НЯ; – 559 НЯ було зареєстровано у пацієнтів, які отримували семаглютид, та 213 НЯ – у тих, хто приймав плацебо;

	<ul style="list-style-type: none"> - частка пацієнтів, у яких було зареєстровано НЯ, в різних групах лікування була схожою – 83,1% та 78,3% пацієнтів, які отримували семаглутид і плацебо відповідно; - найчастіше зареєстрованими НЯ були НЯ ШКТ (56,6% та 33,7% пацієнтів, які отримували семаглутид і плацебо відповідно): <ul style="list-style-type: none"> - "нудота": 45,8% та 18,1% пацієнтів, які отримували семаглутид і плацебо відповідно; - "блювання": 14,5% та 2,4% пацієнтів, які отримували семаглутид і плацебо відповідно; - "діарея": 14,5% та 12,0% пацієнтів, які отримували семаглутид і плацебо відповідно. - переважна більшість НЯ були легкого або помірного ступеня тяжкості.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Це випробування було дослідженням типу TQT/QTc (скор. від англ. "thorough QT/QTc" – ретельне вивчення інтервалів QT/QTc) з негативним результатом; лікування семаглутидом не спричинило неприйняттого подовження процесу серцевої реполяризації у порівнянні з плацебо. ▪ Встановлена чутливість тесту вимірювання інтервалу QT-інтервалу; продемонстровано подовження процесу серцевої реполяризації після застосування моксифлоксацину у порівнянні з плацебо. ▪ Частота серцевих скорочень посилювалася при всіх дозових рівнях семаглутиду у порівнянні з плацебо. ▪ PR-інтервал подовжувався при усіх дозових рівнях семаглутиду у порівнянні з плацебо. ▪ Схоже, що зміни QTcI-інтервалу не залежать від концентрації семаглутиду. ▪ Посилення експозиції семаглутиду (показники AUC та C_{max}) зі збільшенням дози відповідало критерію наявності дозозалежності. ▪ Жодних нових проблем щодо безпеки або переносимості семаглутиду не спостерігалось.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ

про клінічне випробування № 14

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване подвійне сліпе випробування за неповноблочним планом з метою вивчення еквівалентності ін'єкцій під шкіру аналога ГПП-1 семаглутиду (NNC 0113-0217) в концентрації 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл у здорових осіб чоловічої статі.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	з 6 січня 2009 року до 27 квітня 2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне	Німеччина

випробування	
9. Кількість досліджуваних	<p>Загалом в ході скринінгу для залучення до участі у випробуванні був обстежений 91 пацієнт (планувалося здійснити скринінг 90 осіб), рандомізовано було 44 пацієнта (планувалося 42 пацієнта), які отримали принаймні одну дозу препарату випробування. П'ять (5) осіб припинили свою участь у випробуванні через виникнення у них НЯ (2 особи), через невідповідність критеріям участі (2 особи) та через відповідність критерію виходу з дослідження №5 (1 особа). Завершили випробування тридцять дев'ять (39) осіб (планувалося ≥ 30). Всі 44 рандомізовані пацієнти були включені як до вибірки для фармакокінетичного аналізу, так і до вибірки для аналізу щодо безпеки.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета.</p> <ul style="list-style-type: none"> • На основі показників $AUC_{0-\infty}$ у здорових осіб чоловічої статі дослідити, чи існує еквівалентність між трьома різними концентраціями (1 мг/мл, 3 мг/мл, 10 мг/мл) семаглутиду при застосуванні в еквімолярних дозах. <p>Вторинні цілі.</p> <ul style="list-style-type: none"> • На основі C_{max}, $AUC_{(0-29\text{дні})}$, AUC_{last}, t_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, Vz/F та λ_z порівняти фармакокінетику семаглутиду у трьох концентраціях (1 мг/мл, 3 мг/мл, 10 мг/мл) при застосуванні в еквімолярних дозах. • Оцінити F_{rel} семаглутиду при порівнянні трьох його концентрацій. • Оцінити безпеку застосування семаглутиду у трьох концентраціях.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це випробування було одноцентровим рандомізованим подвійним сліпим випробуванням за неповноблочним планом, в ході якого дві одноразові дози семаглутиду під шкіру вводилися здоровим пацієнтам чоловічої статі два окремих рази з інтервалом періоду промивання тривалістю 7 тижнів. Три різні концентрації семаглутиду (1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл), кожна в дозі 0,8 мг (0,81 у випадку концентрації 3 мг/мл), вводилися одноразовою ін'єкцією під шкіру двома вприскуваннями у підняту складку шкіри на передній поверхні стегна. До участі у випробуванні треба було залучити загалом 42 пацієнта чоловічої статі. Кожний пацієнт отримав 2 з 3 можливих концентрацій. Пацієнти відвідували лікарню 12 разів. Під час першого візиту (скринінг) оцінювалася відповідність пацієнта критеріям участі у випробуванні. Після цього пацієнти приймалися до лікарні для першого введення дози (Візит 2). На День 1 Візиту 2 пацієнтів рандомізували і здійснювали перше введення препарату. Пацієнти залишалися у лікарні до Дня 6. Пацієнти поверталися до центру випробування для відбору у них зразків для аналізу ФК параметрів і параметрів безпеки на День 8, 15, 22 та 29 (Візиту 3-6) після застосування препарату. Після періоду промивання тривалістю 21-28 днів пацієнти вдруге відвідували лікарню в рамках схеми перехресного лікування. Друге відвідування лікарні для застосування препарату (Візиту 7-11) проходило таким же чином, що й перше. Завершальне відвідування планувалося через 0-14 днів після останнього застосування</p>

	препарату (Візит 11). Загальна тривалість випробування для кожного окремого пацієнта становила до 17 тижнів. Проведення проміжного аналізу не планувалося.
12. Основні критерії включення	До участі у випробуванні залучали здорових осіб чоловічої статі на основі історії захворювання, результатів фізичного обстеження та клінічного лабораторного аналізу під час скринінгу, віком 18 та 55 років, з масою тіла 80-110 кг, з індексом маси тіла 18-27 кг/м ² та з рівнем глюкози в плазмі крові натщесерце ≤ 108 мг/дл (6,0 ммоль/л). Виключалися пацієнти, у яких були будь-які захворювання, будь-які інші клінічно важливі з точки зору дослідника порушення або чинники, включаючи порушення функції печінки або нирок, панкреатит в анамнезі, підтверджена або підозрювана алергія до препарату випробування, систолічний артеріальний тиск >140 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск > 90 мм рт. ст., клінічно важливі відхилення показників ЕКГ-обстеження або серйозна втрата крові (> 500 мл) за два місяці до початку застосування препарату. В день застосування препарату пацієнти, які за 48 годин до того виконували енергійні фізичні вправи, вживали алкоголь або напої, що містять метилксантин, не дотрималися режиму натщесерце чи характеризувалися будь-яким станом, що міг би перешкодити оцінці результатів випробування, були виключені з дослідження. В ході випробування пацієнти могли вільно його покинути або бути виведеними з нього через порушення протоколу, супутні захворювання, небажані явища, неконтрольовану гіпоглікемію або будь-які інші клінічно важливі зміни параметрів безпеки.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Використовувалися такі препарати випробування: - 0,8 мг семаглутиду (NNC 0113-0217) у картриджах розчину концентрації 1 мг/мл (картриджі ємністю 1,5 мл, номер серії: VLDP022); - 0,81 мг семаглутиду (NNC 0113-0217) у картриджах розчину концентрації 3 мг/мл (картриджі ємністю 1,5 мл, номер серії: VLDP023); - 0,8 мг семаглутиду (NNC 0113-0217) у картриджах розчину концентрації 10 мг/мл (картриджі ємністю 1,5 мл, номер серії: VLDP024). Препарат вводили одноразовою ін'єкцією під шкіру двома вприскуваннями у підняту складку шкіри на передній поверхні стегна шляхом застосування пристрою НордіПен [®] 15 з голкою НордіФайн [®] калібру 30G.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним.
15. Супутня терапія	-

16. Критерії оцінки ефективності	Було отримано профіль концентрації семаглутиду в плазмі крові з 22 точками протягом 672 годин, а потрібні результати фармакокінетики були основані на фармакокінетичному профілі семаглутиду.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки спиралася на дані щодо небажаних явищ, випадків гіпоглікемії, на показники життєво важливих функцій, результати фізичного обстеження, ЕКГ-обстеження, температури тіла, маси тіла і параметрів лабораторного аналізу (рівень глюкози у плазмі крові, гематологія, аналіз сечі, клінічна біохімія та вміст кальцитоніну).
18. Статистичні методи	<p>Первинний фармакокінетичний аналіз.</p> <p>Первинною метою цього випробування було, спираючись на дані $AUC_{(0-\infty)}$, перевірити еквівалентність концентрацій семаглутиду 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл. Наявні дані по пацієнтах, які отримували препарат, були включені до фармакокінетичного аналізу. Первинна кінцева точка фармакокінетики $AUC_{(0-\infty)}$ була отримана на основі загальної концентрації семаглутиду в плазмі крові. Два варіанти лікування (концентрації А та В) вважалися еквівалентними з точки зору $AUC_{(0-\infty)}$, якщо співвідношення $\theta = AUC_{(0-\infty),A} / AUC_{(0-\infty),B}$ знаходилося в межах інтервалу прийнятності 0,8-1,25. Порівняння концентрацій семаглутиду здійснювалося за допомогою лінійної моделі (ANOVA) логарифмів показників $AUC_{(0-\infty)}$. Модель включала чинники ознаки пацієнта, періоду і концентрації. В аналізі застосовувалася також корекція на фактичний вміст лікарської речовини у складі препарату. Щоб констатувати еквівалентність на основі індивідуальних порівнянь, довірчі інтервали були відкориговані з урахуванням множинності порівнянь при перевірці трьох порівнянь методом Бонферроні. Таким чином, 90% довірчі інтервали, що зазвичай застосовуються при перевірці еквівалентності, були відкориговані і відповідали довірчим інтервалам 96,67%.</p> <p>Вторинний фармакокінетичний аналіз.</p> <p>Аналіз вторинних фармакокінетичних кінцевих точок C_{max} був таким же, що й описаний вище аналіз первинної фармакокінетичної кінцевої точки. Співвідношення відносної біодоступності F_{rel} оцінювали як $AUC_{(0-\infty)}$. Решту вторинних кінцевих точок (t, AUC_{last}, $AUC_{\%extra}$, $AUC_{0-29днів}$, λ_z, $t_{1/2}$, t_{max}, CL/F, V_z/F) оцінювали шляхом зведеної статистики.</p> <p>Аналіз щодо безпеки.</p> <p>Всі кінцеві точки безпеки оцінювали шляхом зведеної статистики. Всі небажані явища були зазначені по пацієнтах, включаючи клас систем та органів за MedDRA та терміни переважного застосування за MedDRA. Всі небажані явища, що виникали внаслідок лікування (НЯВЛ), були зведені із зазначенням концентрації препарату, класу систем та органів за MedDRA, терміну переважного застосування</p>

	<p>за MedDRA, ступенем тяжкості та зв'язку з препаратом випробування. Описова статистика включала абсолютну кількість та кількість у відсотках пацієнтів, у яких виникли небажані явища, а також кількість випадків виникнення таких явищ. Результати клінічного лабораторного аналізу (гематологія, клінічна біохімія, рівень глюкози в плазмі крові натщесерце і вміст кальцитоніну), параметри явищ гіпоглікемії, показники життєво важливих функцій, результати фізичного обстеження, ЕКГ-обстеження, температура тіла та маса тіла були підсумовані шляхом описової статистики за концентрацією препарату та/або часом відбору зразків на обстеження. Всі показники лабораторного аналізу поза межами діапазону норми були наведені із зазначенням пацієнта і часу відбору зразків на обстеження.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>44 пацієнта, які отримували препарат випробування, належали до білої (43) та змішаної раси (1) та були віком, у середньому, 40 років (діапазон: від 23 до 54). Середній зріст був 1,84 м (діапазон: від 1,74 до 1,99), середня маса тіла – 85,7 (діапазон: від 80,2 до 103,2), а середній ІМТ – 25,3 кг/м² (діапазон: від 22,3 до 27,0 кг/м²).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинними і вторинними цілями цього випробування були параметри ФК. Результати такого аналізу зазначені нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> • За первинною кінцевою точкою $AUC_{0-\infty}$ була продемонстрована еквівалентність семаглютиду 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл. Розраховані співвідношення і відповідні ДІ були такими: <ul style="list-style-type: none"> - 1 мг/мл у порівнянні з 3 мг/мл: 1,00 (ДІ: 0,86; 1,16); - 1 мг/мл у порівнянні з 10 мг/мл: 1,00 (ДІ: 0,86; 1,17); - 3 мг/мл у порівнянні з 10 мг/мл: 1,00 (ДІ: 0,86; 1,16). • За вторинною кінцевою точкою, C_{max}, була продемонстрована еквівалентність для концентрацій семаглютиду 1 мг/мл з 3 мг/мл, а також 3 мг/мл з 10 мг/мл, але не для 1 мг/мл з 10 мг/мл. Розраховані співвідношення і відповідні ДІ були такими: <ul style="list-style-type: none"> - 1 мг/мл у порівнянні з 3 мг/мл: 0,93 (ДІ: 0,80; 1,10); - 1 мг/мл у порівнянні з 10 мг/мл: 0,88 (ДІ: 0,75; 1,03); - 3 мг/мл у порівнянні з 10 мг/мл: 0,94 (ДІ: 0,80; 1,11). • Час до досягнення максимальної концентрації (t_{max}) зменшувався зі збільшенням концентрації семаглютиду (63 год. для 1 мг/мл, 48 год. для 3 мг/мл та 30 год. для 10 мг/мл). • Показники за кінцевими точками $t(год.)$, AUC_{last}, $AUC\%_{extra}$, AUC_{0-29}, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F та V_z/F були схожими для концентрацій семаглютиду 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл. • Відносна біодоступність (F_{rel}) була однаковою для всіх трьох досліджуваних препаратів семаглютиду: <ul style="list-style-type: none"> - 1 мг/мл у порівнянні з 3 мг/мл: середнє співвідношення 1,10 [СВ (стандартне відхилення): 0,30]; - 1 мг/мл у порівнянні з 10 мг/мл: середнє співвідношення 1,06 (СВ: 0,39); - 3 мг/мл у порівнянні з 10 мг/мл: середнє співвідношення 1,01 (СВ: 0,26). • Аналіз чутливості $AUC_{0-\infty}$, який також включав екстрапольований показник на рівні $AUC > 20\%$ загального АUC, повністю підтверджував результати первинного аналізу еквівалентності: <ul style="list-style-type: none"> - 1 мг/мл у порівнянні з 3 мг/мл: 1,01 (ДІ: 0,85; 1,20);

	<ul style="list-style-type: none"> - 1 мг/мл у порівнянні з 10 мг/мл: 0,99 (ДІ: 0,83; 1,18); - 3 мг/мл у порівнянні з 10 мг/мл: 0,98 (ДІ: 0,82; 1,17).
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом в ході випробування 44 пацієнти повідомили про 281 небажане явище. Разом 277 небажаних явищ були класифіковані як НЯВЛ та 4 явища – як НЯ, що не пов'язані із застосованим лікуванням. • НЯВЛ були зареєстровані у 85,7%, 96,4% та 85,2% пацієнтів у групах застосування концентрацій семаглутиду 1, 3, 10 мг/л відповідно. Найчастіше повідомлялося про випадки можливо або вірогідно пов'язаного з лікуванням НЯ порушення з боку шлунково-кишкового тракту: здуття живота (46,4-53,6%), диспепсія (39,3-51,9%), нудота (17,9-28,6%), блювання (7,1-18,5%) та діарея (3,6-14,3%). Крім того, часто повідомлялося про випадки НЯВЛ зменшення апетиту (42,9-66,7%) та головного болю (17,9-25,9%). • Із загалу 277 НЯВЛ 223 (приблизно 80%) були визнані як можливо або вірогідно пов'язані з препаратом випробування. • Одне (1) НЯВЛ було тяжкої форми (11 епізодів блювання, можливо пов'язаних з препаратом випробування), однак решта були легкого або помірною ступеня інтенсивності та були рівномірно розподілені між трьома концентраціями препарату. • Випадки MESI (скор. від англ. "Medical Events of Special Interest" – випадок, особливо важливий з медичної точки зору), СНЯ або смерті в ході випробування не зареєстровані. • Два пацієнти були виключені з випробування через виникнення у них небажаних явищ: підвищення рівня ферментів печінки і блювання. • В ході випробування випадки гіпоглікемії або реакцій в місці ін'єкції не зареєстровані. • В ході випробування у двох пацієнтів було зареєстровано два (2) випадки клінічно важливих змін показників результатів лабораторного аналізу (підвищення рівня ферментів печінки). Один був визнаний як НЯВЛ, інший – як НЯ, не пов'язане із застосованим лікуванням. В обох випадках явища були тимчасовими, однак пацієнти були виключені з випробування. В ході випробування випадки клінічно важливих результатів ЕКГ-обстеження або показників життєво важливих функцій не зареєстровані. • Рівні креатинінази знижувалися після застосування препарату, але зростали до кінця періоду випробування і нормалізувалися на момент візиту для завершального обстеження. • Спостерігалось незначне підвищення рівнів вмісту кальцитоніну, але всі показники були в межах діапазону норми. • Для всіх трьох препаратів випробування спостерігалася втрата маси тіла від Візиту 7 до Візиту 12 (кінець лікування), у середньому, на 1,0-2,1 кг на пацієнта. Виявилось, що втрата маси тіла найбільша при застосуванні семаглутиду 10 мг/мл.

	<ul style="list-style-type: none"> • Семаглутид 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл однаково добре переносилися і проблем щодо безпеки не виникало.
22. Висновок (заключення)	<p>Нижче наведені висновки, що були зроблені за результатами цього випробування на здорових пацієнтах.</p> <ul style="list-style-type: none"> • За первинною кінцевою точкою $AUC_{0-\infty}$ була продемонстрована еквівалентність семаглутиду 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл. • За C_{max} була продемонстрована еквівалентність між семаглутидом 1 мг/мл та 3 мг/мл, а також між 3 мг/мл та 10 мг/мл, але не між семаглутидом 1 мг/мл та 10 мг/мл. • Час до досягнення максимальної концентрації (t_{max}) зменшувався зі збільшенням концентрації семаглутиду, але між препаратами семаглутиду 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл не виявлено різниці за такими параметрами ФК: t, AUC_{last}, $AUC_{\%extra}$, AUC_{0-29}, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F та V_z/F. • Показник F_{rel} був близьким одиниці (1) для всіх трьох порівнянь (семаглутид 1 мг/мл у порівнянні з 3 мг/мл, 3 мг/мл у порівнянні з 10 мг/мл та 1 мг/мл у порівнянні з 10 мг/мл). • Після одноразового застосування семаглутиду 1 мг/мл, 3 мг/мл або 10 мг/мл жодних проблем щодо безпеки не виникло.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Генеральний Директор

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ

про клінічне випробування № 15

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Оземпік/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване подвійне сліпе перехресне випробування для вивчення впливу семаглутиду на контррегуляцію гіпоглікемії у порівнянні з плацебо у пацієнтів з діабетом 2-го типу (Д2Т). Коротка назва: "Випробування для вивчення впливу семаглутиду на контррегуляцію гіпоглікемії у порівнянні з плацебо у пацієнтів з Д2Т".
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 21 травня 2014 року Дата завершення: 20 травня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне	Австрія

випробування	
9. Кількість досліджуваних	<p>До участі у випробуванні планувалося залучити загалом 38 пацієнтів. У цьому випробуванні 38 пацієнтів були рандомізовані та отримали препарат випробування. Три (3) пацієнти були виключені з випробування (2 пацієнти через виникнення у них небажаного явища (НЯ) і один – через недотримання вимог протоколу), а 35 пацієнтів завершили випробування. Всі експоновані пацієнти були включені до вибірки для аналізу щодо безпеки, тоді як один пацієнт був виключений з вибірки повного аналізу (подробіці див. у розділі статистичних методів).</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Вивчити вплив семаглутиду у порівнянні з плацебо на реакцію глюкагону при гіпоглікемії у пацієнтів з Д2Т. <p>Вторинні цілі.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Вивчити вплив семаглутиду у порівнянні з плацебо у пацієнтів з Д2Т на таке: <ul style="list-style-type: none"> – іншу контррегуляторну гормональну відповідь та життєво важливі показники при гіпоглікемії; – когнітивну функцію, показник в балах за шкалою оцінки симптомів гіпоглікемії та на усвідомлення гіпоглікемії при її наявності; – чутливість до інсуліну при гіпоглікемії; – видужання від гіпоглікемії. ▪ Оцінити профіль фармакокінетики семаглутиду у рівноважному стані у пацієнтів з Д2Т. ▪ Оцінити безпеку і переносимість семаглутиду у пацієнтів з Д2Т.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одноцентрове рандомізоване подвійне сліпе перехресне випробування для вивчення впливу семаглутиду на контррегуляцію гіпоглікемії у порівнянні з плацебо у пацієнтів чоловічої та жіночої статі з Д2Т.</p> <p>Період випробування включав загалом 25 візитів до центру випробування; після скринінгу (Візит 1) пацієнтів рандомізували (Візит 2; 7-28 дні після Візиту 1) та залучили до участі у двох періодах лікування [Візитами 2-13 (період лікування 1)/Візитами 14-25 (період лікування 2); кожний період тривав 17 тижнів], розділених між собою періодом промивання тривалістю 1-3 тижні (у проміжку між Візитами 13 та 14), перед завершальним візитом (Візит 25; також останній візит періоду лікування 2). Загальна тривалість випробування для кожного окремого пацієнта від скринінгу до завершального обстеження становила 36-41 тиждень. Протягом випробування пацієнти продовжували приймати свою стабільну дозу метформіну (що вважалося фоною терапією). Два періоди лікування включали 12 тижнів застосування один раз на тиждень або семаглутиду, або плацебо. Наприкінці кожного лікування пацієнти перебували чотири дні у лікарні (Візитами 5 та 17), протягом яких здійснювався гіпоглікемічний клемп-тест. На початку перебування у лікарні пацієнти отримували останню дозу препарату (13-та доза) семаглутиду/плацебо. Приблизно через 48</p>

	<p>годин після введення останньої дози, приблизно в той час, коли очікується досягнення максимальної концентрації (C_{max}) семаглютиду, здійснювався гіпоглікемічний клемп-тест. В кожний день оцінки гіпоглікемічної відповіді протягом гіпоглікемічного клемп-тесту здійснювали вимірювання при кожному цільовому рівні глюкози у плазмі крові (англ. "Plasma Glucose", скор. "PG") 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та 2,5 ммоль/л (100, 63 та 45 мг/дл) протягом 30 хвилин та після зникнення стану гіпоглікемії [рівень PG \geq 4,0 ммоль/л (72 мг/дл)]. Протягом двох періодів лікування відбір зразків семаглютиду для аналізу його концентрації "у кориті" здійснювали під час візитів, призначених для кожного підвищення дози (Візити 2-4 та 14-16; для оцінки дотримання критеріїв лікування див. далі схему підвищення дози), а також через 5 тижнів після введення останньої дози семаглютиду/плацебо (Візити 5-13 та 17-25, для оцінки фармакокінетичного профілю семаглютиду).</p>
12. Основні критерії включення	<p>Ключові критерії включення були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> - пацієнти з діагнозом Д2Т, які перебували на стабільному лікуванні метформіном в якості монотерапії протягом періоду 90 днів перед скринінгом. "Стабільне лікування" означає незмінність дози; - чоловіча або жіноча стать, вік 18-64 років (включаючи обидві границі цього діапазону) під час підписання інформованої згоди; - індекс маси тіла: 20,0-35,0 кг/м² (включаючи обидві границі цього діапазону); - HbA_{1c}: 6,5-10,0% (включаючи обидві границі цього діапазону).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглютид 1,34 мг/мл розчин для ін'єкцій, заздалегідь наповнений шприц-ручка PDS290 ємністю 1,5 мл (номер серії: CV40201). Семаглютид вводили ін'єкцією під шкіру один раз на тиждень. Застосовували підтримуючу дозу 1,0 мг та підвищення дози покроковим чином кожні 4 тижні на 0,25 мг та 0,5 мг.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо розчин для ін'єкцій, заздалегідь наповнений шприц-ручка PDS290 ємністю 1,5 мл (серія номер: CV40231). Плацебо вводили ін'єкцією під шкіру один раз на тиждень у таких же об'ємах, що й семаглютид. Плацебо застосовували за такою ж схемою підвищення дози, що й семаглютид.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Концентрації контррегуляторних гормонів у плазмі крові (глюкагону, адреналіну, норадреналіну, кортизолу і гормону росту). ▪ Концентрація С-пептиду в сироватці крові. ▪ Швидкість інфузії глюкози (ШІГ). ▪ Показник в балах за шкалою оцінки симптомів гіпоглікемії. <p>Пацієнтам пропонували оцінити 11 симптомів за шкалою від 1 ("зовсім нема") до 7 ("дуже сильні"). Оцінювання в балах здійснювалося за такими категоріями:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> – автономні симптоми: потіння, відчуття сильного серцебиття, тремтіння, голод; – нейроглікопенічні симптоми: сплутаність розуму, сонливість, дивна поведінка, мовленнєві труднощі, порушення координації; – загальне нездужання: головний біль, нудота. ▪ Усвідомлення гіпоглікемії при її наявності. Пацієнтам задавали запитання "Чи Ви відчуваєте, що у Вас є гіпоглікемія?" (Так/ні). ▪ Тести на когнітивну функцію. Виконували три тести на когнітивну функцію: <ul style="list-style-type: none"> – тест на створення стежки, частина В (англ. "Trial Making B") (записували тривалість часу, витраченого на виконання тесту); – тест на заміну цифр символами (англ. "Digit Symbol Substitution Test") (записували кількість правильних відповідей); – тест на швидкість вибору одного з чотирьох варіантів відповіді (англ. "Four-Choice Reaction Time") (записували кількість разів вибору правильної відповіді і середній час, що був витрачений на вибір відповіді). ▪ Час від завершення інфузії інсуліну протягом періоду від найнижчого рівня PG до досягнення рівня PG 4,0 ммоль/л. ▪ Концентрація семаглютиду в плазмі крові.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Кількість НЯ, що виникли внаслідок лікування. ▪ Кількість випадків гіпоглікемії (за винятком тих, що були досліджені в умовах гіпоглікемічного клемп-тесту).
18. Статистичні методи	<p>Визначення розміру вибірки. Розмір вибірки в цьому випробуванні базувався не на формальному розрахунку статистичної потужності; замість цього розраховували очікуваний довірчий інтервал (ДІ) показників різниці між варіантами лікування для різної кількості пацієнтів. Розраховували такий інтервал для різної кількості пацієнтів, які завершили випробування, де 95% ДІ показників різниці між варіантами лікування знаходилися б в межах вірогідності на рівні принаймні 80%. Розмір вибірки 30 пацієнтів, які завершили випробування, вважався достатнім, щоб досягнути цілей випробування.</p> <p>Визначення вибірок для аналізу. Були визначені такі вибірки для аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вибірка для повного аналізу: <ul style="list-style-type: none"> – всі пацієнти, яких було рандомізовано і які отримали принаймні одну дозу препарату випробування. Пацієнти були включені до оцінки "як такі, що отримали лікування". Одного (1) пацієнта було виключено з вибірки для повного аналізу, позаяк цей пацієнт був включений до випробування без врахування одного з критеріїв виключення; • вибірка для аналізу щодо безпеки: <ul style="list-style-type: none"> – всі пацієнти, яких було рандомізовано і які отримали

принаймні одну дозу препарату випробування. Пацієнти вибірки для аналізу щодо безпеки були включені до оцінки "як такі, що отримали лікування". З вибірки для аналізу щодо безпеки не було виключено жодного з пацієнтів.

Аналіз фармакодинамічних та фармакокінетичних кінцевих точок базувався на вибірці для повного аналізу. Аналіз кінцевих точок щодо безпеки базувався на вибірці для аналізу щодо безпеки.

Корекція для врахування множинного тестування не проводилася. Опис статистичного аналізу.

Первинна кінцева точка.

Зазначену нижче кінцеву точку виводили із середнього показника за трьома вимірюваннями (10, 20 та 30 хвилин) при цільових рівнях PG клемп-тесту на рівні 5,5 ммоль/л та на найнижчому рівні (цільовий: 2,5 ммоль/л) через 12 тижнів та 2 дні лікування протягом кожного періоду лікування (День 87 та День 213):

- зміна середньої концентрації глюкагону протягом періоду гіпоглікемії (зміна рівня PG від цільового 5,5 ммоль/л до найнижчого (цільовий: 2,5 ммоль/л).

Первинну кінцеву точку аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі із застосуванням періоду лікування (семаглутидом і плацебо) та ознаки пацієнта в якості фіксованих ефектів. Представляли розраховані величини різниці між семаглутидом і плацебо разом з величинами 95% ДІ. В якості додаткового аналізу первинної кінцевої точки розраховували відносну зміну (співвідношення) за період від 5,5 ммоль/л до найнижчого рівня, яку аналізували після логарифмування. Статистична модель була такою ж, що й описана вище. За цією моделлю різницю між варіантами лікування з 95% ДІ оцінювали у вигляді логарифмів, після чого переводили їх назад у первісний вигляд співвідношень.

Ключові вторинні кінцеві точки.

Зазначені нижче кінцеві точки виводили із середнього показника за трьома вимірюваннями (10, 20 та 30 хвилин) при кожній цільовій концентрації клемп-тесту [5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л, найнижчий рівень (цільовий: 2,5 ммоль/л)] та при фоновому рівні глюкози (одне вимірювання в день перед виконанням клемп-тесту) через 12 тижнів та 2 дні лікування протягом кожного періоду лікування (День 87 та День 213):

- зміна середньої концентрації глюкагону протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л та від фонового рівня PG до цільових рівнів 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та до найнижчого рівня;
- зміна середньої концентрації адреналіну, норадреналіну, кортизолу і гормону росту протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л та до найнижчого рівня.

Зазначені вище кінцеві точки аналізували і представляли таким же чином, що й первинну кінцеву точку.

Зазначену нижче кінцеву точку виводили при кожному цільовому рівні PG клемп-тесту [цільовий рівень PG 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та найнижчий PG (цільовий: 2,5 ммоль/л)] через 12 тижнів та 2 дні лікування протягом кожного періоду лікування (День 87 та День

213):

- показник в балах за шкалою оцінки симптомів гіпоглікемії при цільових рівнях PG 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та при найнижчому рівні.

Зазначену вище кінцеву точку логарифмували та аналізували окремо за допомогою лінійної нормальної моделі з варіантом лікування, періодом і ознакою пацієнта в якості фіксованих ефектів. Представляли розраховані показники співвідношення між семаглутидом і плацебо разом з величинами 95% ДІ.

Зазначена нижче кінцева точка була пов'язана з фазою видужання від гіпоглікемії (від найнижчого рівня PG до цільового рівня PG 4,0 ммоль/л) через 12 тижнів та 2 дні лікування протягом кожного періоду лікування (День 87 та День 213):

- $t_{PG_{\text{найнижчий рівень}}}$ - 4,0 ммоль/л, час до завершення інфузії інсуліну при найнижчому рівні до досягнення рівня PG 4,0 ммоль/л.

Зазначену вище кінцеву точку логарифмували та аналізували таким же чином, що й у випадку показників в балах за шкалою оцінки симптомів гіпоглікемії; аналіз виконували у випадку наявності достатньої кількості пацієнтів, у яких рівень в плазмі крові 4,0 ммоль/л був досягнутий протягом 40 хвилин. Ця модель дозволяла цензурувати залежну змінну. Результат цензурування кінцевої точки (так/ні) аналізували за допомогою лінійної регресії із застосуванням варіанту лікування та періоду в якості фіксованих ефектів, а ознаки пацієнта – в якості випадкового ефекту.

Інші вторинні фармакодинамічні та фармакокінетичні кінцеві точки.

Зазначену нижче кінцеву точку виводили із середнього показника за трьома вимірюваннями (10, 20 та 30 хвилин) при кожному цільовому рівні PG клемп-тесту (5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л, найнижчому рівні [цільовий 2,5 ммоль/л]) через 12 тижнів та 2 дні лікування протягом кожного періоду лікування (День 87 та День 213):

- зміна середньої концентрації С-пептиду протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л та до найнижчого рівня.

Зазначену вище кінцеву точку аналізували таким же чином, що й первинну кінцеву точку.

Зазначені нижче кінцеві точки отримували при кожному цільовому рівні PG клемп-тесту [5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та найнижчому рівні PG (цільовий: 2,5 ммоль/л)] через 12 тижнів та 2 дні лікування протягом кожного періоду лікування (День 87 та День 213).

• $AUC_{\text{ШГ}}$, площа під кривою ШГ при цільових рівнях PG 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та при найнижчому рівні (0-20 хвилин).

Зазначену вище кінцеву точку розраховували лінійним методом трапецій. Кінцеву точку аналізували за первісною шкалою.

• Усвідомлення наявності гіпоглікемії при цільових рівнях PG 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та при найнижчому рівні.

Зазначену вище кінцеву точку характеризували описовим чином.

• Результати тестів на когнітивну функцію при цільових рівнях PG 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та при найнижчому рівні:

– час виконання тесту на створення стежки;

- показник в балах за результатами тесту на заміну цифр символами;
- характеристика виконання тесту на швидкість вибору одного з чотирьох варіантів відповіді.

Зазначені вище кінцеві точки було проаналізовано і викладено таким же чином, що й вторинну кінцеву точку показника в балах за шкалою оцінки симптомів гіпоглікемії.

Зазначену нижче кінцеву точку було отримано через 4, 8 та 12 тижнів лікування:

- $C_{корито,SS}$, концентрація семаглутиду "в кориті" через 7 днів після введення четвертої дози семаглутиду 0,25 мг, 0,5 мг та 1,0 мг.

Зазначені нижче кінцеві точки були отримані через 12 тижнів лікування з кривих залежності концентрації від часу протягом 0-840 годин після останнього застосування дози семаглутиду 1,0 мг.

- $AUC_{т,sema,SS}$, площа під кривою концентрації семаглутиду в плазмі крові протягом періоду застосування препарату (0-168 годин) у рівноважному стані.

Зазначену вище кінцеву точку розраховували стандартними некомпартаментними методами із застосуванням лінійного методу трапецій за зареєстрованими концентраціями і з використанням фактичних часових точок.

- $C_{max,sema,SS}$, максимальна зареєстрована концентрація семаглутиду в плазмі крові у рівноважному стані.

Зазначена вище кінцева точка була отримана у вигляді максимуму всіх валідних концентрацій семаглутиду протягом 0-168 годин.

- $t_{max,sema,SS}$, час до досягнення максимальної зареєстрованої концентрації семаглутиду у рівноважному стані.

Зазначену вище кінцеву точку отримали у вигляді точки часу, що відповідала $C_{max,sema,SS}$. У тому випадку, коли це не вдавалося однозначно визначити, вибирали найменший показник.

- $t_{1/2,sema,SS}$, період кінцевого напіввиведення семаглутиду у рівноважному стані.

Зазначену вище кінцеву точку розраховували у вигляді $\log(2)/\lambda_z$, де показник λ_z був розрахований шляхом логарифмічно-лінійної регресії по кінцевій частині кривої залежності концентрації семаглутиду від часу.

Кінцеві точки щодо безпеки.

Зазначені нижче кінцеві точки оцінювалися за період від початку лікування до завершального обстеження. Початок визначали як

Візит 2:

- кількість НЯ, що виникли внаслідок лікування;
- кількість випадків виникнення явищ гіпоглікемії (за винятком тих, що були досліджені в умовах гіпоглікемічного клемп-тесту).

Всі кінцеві точки щодо безпеки характеризувалися описовим чином. Жодна формальна статистична гіпотеза не перевірялася.

НЯ, що виникло внаслідок лікування, визначалося або як явище, що почало розвиватися після першої експозиції препарату випробування і не пізніше дати завершального візиту обстеження, або як явище, що почало розвиватися перед першою експозицією препарату випробування і ступень тяжкості якого зростав протягом

	<p>періоду лікування і не пізніше дати завершального візиту обстеження. Епізоди гіпоглікемії (за винятком тих, що були досліджені в умовах гіпоглікемічного клемп-тесту) визначалися як такі, що спричинені лікуванням, якщо початок їх розвитку спостерігався після першої експозиції препарату випробування і не пізніше дати завершального візиту обстеження.</p> <p>Зміни у запланованому статистичному аналізі.</p> <p>Перед закриттям бази даних.</p> <p>Зміна у статистичному аналізі, як описано в плані статистичного аналізу у порівнянні з протоколом:</p> <ul style="list-style-type: none"> - у протоколі в деяких запланованих частинах аналізу чинник пацієнта помилково був зазначений як випадковий ефект. Для узгодження вздовж усього аналізу це було замінено на фіксований ефект. <p>Після закриття бази даних.</p> <p>Зміна статистичного аналізу AUC_{шпг} при цільових рівнях PG клемп-тесту 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та при найнижчому рівні PG (цільовий 2.5 ммоль/л):</p> <ul style="list-style-type: none"> - кожна з кінцевих точок AUC_{шпг} повинна була логарифмуватися і аналізуватися таким же чином, що й глюкагон. Однак позаяк декілька величин кінцевих точок AUC_{шпг} дорівнювали "0", кінцеві точки аналізували за первісною шкалою.
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Із загалу 37 пацієнтів, які були включені до вибірки для повного аналізу, 25 пацієнтів були чоловічої статі (68%) та 12 – жіночої статі (32%). Всі пацієнти належали до білої раси і жоден з них не був іспанського чи латиноамериканського походження. Середній вік пацієнтів був 54,2 років, в середній індекс маси тіла – 29,4 кг/м². У минулому жоден з пацієнтів не вживав наркотики і не зловживав алкоголем. Середня тривалість Д2Т становила 4,5 років, середня величина HbA_{1c} – 7,7%, середній рівень глюкози у сироватці крові натщесерце – 9,5 ммоль/л, а середній рівень вмісту С-пептиду натщесерце – 1,2 ммоль/л.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Всі наведені нижче результати щодо фармакодинаміки були отримані в умовах рівноважного стану семаглутиду/плацебо в дозі 1,0 мг .</p> <p>Первинна кінцева точка.</p> <p>Розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня глюкагону при гіпоглікемії [протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до найнижчого рівня (цільовий: 2,5 ммоль/л)] протягом двох періодів лікування були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> - розраховане абсолютне підвищення середнього рівня глюкагону в обох групах лікування було порівнянним: <ul style="list-style-type: none"> – ETD (скор. від англ. "Estimated Treatment Difference" – розрахована різниця результатів, отриманих при різних варіантах лікування) (семаглутид-плацебо): 5,2 пг/мл (-7,7; 18,1)_{95%ДІ}; - розраховане відносне підвищення середнього рівня глюкагону було на 28% більшим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто отримував плацебо: <ul style="list-style-type: none"> – ETR (скор. від англ. "Estimated Treatment Ratio" – розрахований ефект/коефіцієнт лікування)

(семаглютид/плацебо): 1,28 (1,04; 1,56)^{95%дi};

- різниця розрахованого відносного підвищення при різних варіантах лікування була спричинена, головним чином, більш низьким рівнем глюкозону 5,5 ммоль/л у пацієнтів, які отримували семаглютид, ніж у тих, хто отримував плацебо.

Ключові вторинні кінцеві точки.

Глюкозон.

Розраховані абсолютні та відносні показники зміни середнього рівня глюкозону протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня PG 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л та від фонового рівня PG до цільових рівнів PG 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та до найнижчого рівня (цільовий: 2,5 ммоль/л) протягом двох періодів лікування були такими:

- протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня глюкозону, отримані в двох групах лікування, були порівнянними:

- ETD (семаглютид-плацебо): -8,1 пг/мл (-20,4; 4,2)^{95%дi};
- ETR (семаглютид/плацебо): 0,93 (0,73; 1,18)^{95%дi};

- протягом періоду зміни від фонового рівня PG до цільового рівня PG 5,5 ммоль/л: розраховані абсолютні та відносні показники зниження середнього рівня глюкозону, отримані в двох групах лікування, були порівнянними:

- ETD (семаглютид-плацебо): 4,4 пг/мл (-3,5; 12,3)^{95%дi};
- ETR (семаглютид/плацебо): 0,96 (0,77; 1,20)^{95%дi};

- протягом періоду зміни від фонового рівня PG до цільового рівня PG 3,5 ммоль/л: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня глюкозону, отримані в двох групах лікування, були порівнянними:

- ETD (семаглютид-плацебо): -2,8 пг/мл (-15,6; 10,0)^{95%дi};
- ETR (семаглютид/плацебо): 0,91 (0,73; 1,14)^{95%дi};

- від фонового рівня PG до найнижчого рівня: розраховане абсолютне підвищення середнього рівня глюкозону, отримане в двох групах лікування, було порівнянним. Розраховане відносне підвищення середнього рівня глюкозону від фонового рівня PG до найнижчого рівня було на 23% більшим у пацієнтів, які отримували семаглютид, ніж у тих, хто отримував плацебо:

- ETD (семаглютид-плацебо): 9,6 пг/мл (-4,7; 23,9)^{95%дi};
- ETR (семаглютид/плацебо): 1,23 (1,01; 1,49)^{95%дi};
- різниця розрахованого відносного підвищення при різних варіантах лікування була спричинена, головним чином, більш низьким рівнем фонового рівня PG у пацієнтів, які отримували семаглютид, ніж у тих, хто отримував плацебо.

Адреналін, норадреналін, кортизол і гормон росту.

Адреналін: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня адреналіну протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л та до найнижчого рівня (цільовий: 2,5 ммоль/л) протягом двох періодів лікування були такими:

- протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до найнижчого рівня: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня адреналіну демонстрували тенденцію

до зменшення у пацієнтів, які отримували семаглютид, у порівнянні з тими, хто отримував плацебо. Разом з тим, статистично значуща різниця не спостерігалася:

- ETD (семаглютид-плацебо): -128,2 пг/мл (-279,0; 22,6)^{95%ді};
- ETR (семаглютид/плацебо): 0,87 (0,70; 1,08)^{95%ді};

- протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня адреналіну були нижчими у пацієнтів, які отримували семаглютид, ніж у тих, хто отримував плацебо:

- ETD (семаглютид-плацебо): -87,9 пг/мл (-167,8; -7,9)^{95%ді};
- ETR (семаглютид/плацебо): 0,73 (0,55; 0,98)^{95%ді}.

Норадреналін: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня норадреналіну протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л та до найнижчого рівня (цільовий: 2,5 ммоль/л) протягом двох періодів лікування були такими:

- протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до найнижчого рівня: розраховані абсолютні показники підвищення середнього рівня норадреналіну були нижчими у пацієнтів, які отримували семаглютид, ніж у тих, хто отримував плацебо. Розраховані відносні показники підвищення середнього рівня норадреналіну в двох групах лікування були порівнянними:

- ETD (семаглютид-плацебо): -70,4 пг/мл (-136,8; -4,1)^{95%ді};
- ETR (семаглютид/плацебо): 0,95 (0,84; 1,07)^{95%ді};

- привертає увагу те, що рівень норадреналіну вздовж всіх показників цільового рівня PG був нижчим у пацієнтів, які отримували семаглютид, ніж у тих, хто отримував плацебо;

- протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня норадреналіну в двох групах лікування були порівнянними:

- ETD (семаглютид-плацебо): -22,8 пг/мл (-62,4; 16,8)^{95%ді};
- ETR (семаглютид/плацебо): 0,99 (0,91; 1,07)^{95%ді}.

Кортизол: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня кортизолу протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л та до найнижчого рівня (цільовий 2,5 ммоль/л) протягом двох періодів лікування були такими:

- протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до найнижчого рівня: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня кортизолу були нижчими у пацієнтів, які отримували семаглютид, ніж у тих, хто отримував плацебо:

- ETD (семаглютид-плацебо): -47,2 ng/mL (-80,7; -13,7)^{95%ді};
- ETR (семаглютид/плацебо): 0,83 (0,72; 0,95)^{95%ді};

- протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня кортизолу демонстрували тенденцію до зменшення у пацієнтів, які отримували семаглютид, у порівнянні з тими, хто отримував плацебо. Цей результат був статистично значущим лише для відносної різниці між варіантами лікування:

	<ul style="list-style-type: none"> - ETD (семаглютид-плацебо): -20,9 ng/mL (-47,9; 6,0)_{95%дi}; - ETR (семаглютид/плацебо): 0,87 (0,76; 1,00)_{95%дi}. <p>Гормон росту: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня гормону росту протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л та до найнижчого рівня (цільовий: 2,5 ммоль/л) протягом двох періодів лікування були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> - протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до найнижчого рівня: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня гормону росту демонстрували тенденцію до збільшення у пацієнтів, які отримували семаглютид, у порівнянні з тими, хто отримував плацебо. Разом з тим, статистично значуща різниця між варіантами лікування не спостерігалася: - ETD (семаглютид-плацебо): 1,28 ng/mL (-0,14; 2,70)_{95%дi}; - ETR (семаглютид/плацебо): 1,53 (0,90; 2,59)_{95%дi}; - протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня гормону росту демонстрували тенденцію до зменшення у пацієнтів, які отримували семаглютид, у порівнянні з тими, хто отримував плацебо. Разом з тим, статистично значуща різниця між варіантами лікування не спостерігалася: - ETD (семаглютид-плацебо): -0,49 ng/mL (-2,05; 1,06)_{95%дi}; - ETR (семаглютид/плацебо): 0,75 (0,42; 1,36)_{95%дi}. <p>Показник в балах за шкалою оцінки симптомів гіпоглікемії.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Розрахований середній показник в балах за шкалою оцінки симптомів гіпоглікемії був порівняним при цільовому рівні PG 5,5 ммоль/л у пацієнтів, які отримували семаглютид, у порівнянні з тими, хто отримував плацебо, тоді як він був на 11-12% нижчим при цільових рівнях PG 3,5 ммоль/л та при найнижчому рівні (цільовий: 2,5 ммоль/л) у пацієнтів, які отримували семаглютид та плацебо. ETR (семаглютид/плацебо): - 0,99 (0,94; 1,03)_{95%дi} (5,5 ммоль/л); - 0,89 (0,83; 0,95)_{95%дi} (3,5 ммоль/л); - 0,88 (0,79; 0,98)_{95%дi} (найнижчий рівень). • У більшості пацієнтів, незалежно від того лікування, яке вони проходили, не зареєстровано жодного суттєвого збільшення показника в балах за шкалою оцінки симптомів гіпоглікемії протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л та найнижчого рівня, тоді як таке збільшення було значним у декількох пацієнтів, що було найбільш помітним при найнижчому рівні PG. <p>Час від завершення інфузії інсуліну протягом періоду зміни від найнижчого рівня концентрації глюкози в плазмі крові до досягнення рівня 4,0 ммоль/л.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Розрахований середній час до досягнення рівня PG 4,0 ммоль/л від найнижчого рівня (цільовий: 2,5 ммоль/л) був порівняним у пацієнтів, які отримували семаглютид і плацебо. ETR (семаглютид/плацебо): - 0,95 (0,89; 1,02)_{95%дi}. • Приблизно 50% пацієнтів, які отримували як семаглютид, так і
--	--

плацебо, не досягли спонтанного видужання протягом 40 хвилин після припинення інфузії інсуліну. Розрахований показник відношення шансів (семаглютид/плацебо):

– 0,86 (0,29; 2,61)_{95%дi}.

Інші вторинні кінцеві точки.

C-пептид.

Розраховані показники абсолютного та відносного зниження середнього рівня C-пептиду протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л та до найнижчого рівня (цільовий: 2,5 ммоль/л) протягом двох періодів лікування були такими:

- протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до найнижчого рівня: розраховані показники абсолютного та відносного зменшення середнього рівня C-пептиду були більш суттєвими у пацієнтів, які отримували семаглютид, у порівнянні з тими, хто отримував плацебо:

– ETD (семаглютид-плацебо): -0,40 pmol/L (-0,49; -0,31)_{95%дi};

– ETR (семаглютид/плацебо): 0,80 (0,73; 0,87)_{95%дi}.

- протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л: розраховані показники абсолютного та відносного зменшення середнього рівня C-пептиду були більш суттєвими у пацієнтів, які отримували семаглютид, у порівнянні з тими, хто отримував плацебо:

– ETD (семаглютид-плацебо): -0,29 pmol/L (-0,37; -0,22)_{95%дi};

– ETR (семаглютид/плацебо): 0,84 (0,79; 0,90)_{95%дi}.

Площа під кривою швидкості інфузії глюкози.

• Розрахована середня AUC₀₋₁₈₀ була порівнянною при цільових рівнях PG 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та при найнижчому рівні у пацієнтів, які отримували семаглютид і плацебо. ETD (семаглютид-плацебо):

– -12,8 мг/кг (-31,9; 6,2)_{95%дi} (5,5 ммоль/л);

– 6,2 мг/кг (-14,9; 27,3)_{95%дi} (3,5 ммоль/л);

– -1,5 мг/кг (-10,5; 7,5)_{95%дi} (найнижчий рівень).

Усвідомлення наявності гіпоглікемії.

• Менша частка пацієнтів відповіли "так" на запитання "Чи Ви відчуваєте, що у Вас є гіпоглікемія?" при наявності гіпоглікемії, коли вони отримували семаглютид, у порівнянні з плацебо; 2,9% у порівнянні з 15,6% при цільовому рівні PG 3,5 ммоль/л та 32,4% у порівнянні з 51,4% при найнижчому рівні.

Тести на когнітивну функцію.

Результати тестів на когнітивну функцію були порівнянними вздовж всіх показників цільових рівнів PG у пацієнтів, які отримували семаглютид і плацебо. ETR (семаглютид/плацебо):

- тест на створення стежки, частина B (тривалість часу, витраченого на виконання тесту):

– 1,03 (0,95; 1,13)_{95%дi} (5,5 ммоль/л);

– 0,99 (0,89; 1,09)_{95%дi} (3,5 ммоль/л);

– 1,01 (0,90; 1,15)_{95%дi} (найнижчий рівень);

- показник в балах за результатами тесту на заміну цифр символами (кількість правильних відповідей):

– 1,01 (0,97; 1,06)_{95%дi} (5,5 ммоль/л);

– 1,00 (0,94; 1,05)_{95%дi} (3,5 ммоль/л);

	<ul style="list-style-type: none"> - 0,98 (0,92; 1,05)_{95%ДІ} (найнижчий рівень). - тест на швидкість вибору одного з чотирьох варіантів відповіді (час, витрачений на вибір відповіді): <ul style="list-style-type: none"> - 0,99 (0,94; 1,03)_{95%ДІ} (5,5 ммоль/л); - 0,96 (0,92; 1,01)_{95%ДІ} (3,5 ммоль/л); - 0,97 (0,89; 1,06)_{95%ДІ} (найнижчий рівень). - тест на швидкість вибору одного з чотирьох варіантів відповіді (кількість разів вибору правильної відповіді): <ul style="list-style-type: none"> - 1,00 (0,99; 1,00)_{95%ДІ} (5,5 ммоль/л); - 1,00 (0,99; 1,00)_{95%ДІ} (3,5 ммоль/л); - 1,01 (1,00; 1,03)_{95%ДІ} (найнижчий рівень). <p>Фармакокінетика семаглютиду.</p> <p>Параметри ФК семаглютиду були такими, як очікувалося, і підтвердили загальну відповідність лікування семаглютидом вимогам випробування; середнє геометричне експозиції у рівноважному стані (1,0 мг семаглютиду) становило 4811 нмоль·год./л, середнє геометричне максимальної концентрації становило 33,3 нмоль/л, середній час до досягнення максимальної концентрації становив 60 годин, а середнє геометричне періоду напіввиведення – 150 годин.</p> <p>По всіх величинах доз 0,25 мг, 0,50 мг та 1,0 мг показники експозиції семаглютиду збільшувалися дозозалежним чином; середнє геометричне при 0,25 мг було 5,7 нмоль/л, при 0,50 мг – 12,1 нмоль/л, при 1,0 мг – 22,8 нмоль/л.</p>
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> ▪ У цій популяції пацієнтів з Д2Т нові проблеми щодо безпеки, пов'язані з лікуванням семаглютиду шляхом його застосування під шкіру, не виявлені. • НЯ: <ul style="list-style-type: none"> - в ході цього випробування випадки смерті на зареєстровані; - в ході цього випробування було зареєстровано сім серйозних НЯ (СНЯ) у п'яти пацієнтів; один випадок у одного пацієнта, який отримував семаглютид, та шість випадків у чотирьох пацієнтів, які отримували плацебо; - двох пацієнтів було виключено з випробування через виникнення у них НЯ протягом другого періоду лікування, коли вони отримували плацебо; один пацієнт через СНЯ "рак стравоходу" та один пацієнт через СНЯ "атріовентрикулярна блокада другого ступеня"; - 259 НЯ були зареєстровані у 35 (92,1%) пацієнтів, причому більша кількість НЯ була зареєстрована у пацієнтів, які отримували семаглютид (144 випадки), у порівнянні з тими, хто отримував плацебо (115 випадків); - частка пацієнтів, у яких було зареєстровано НЯ, в різних групах лікування була порівнянною: 84,2% – у тих, хто отримував семаглютид та 81,1% – плацебо; - НЯ, що реєструвалися найчастіше, були шлунково-кишковими [61 випадок у 20 (52,6%) пацієнтів, які отримували семаглютид, та 26 випадків у 12 (32,4%) пацієнтів, які отримували плацебо]: <ul style="list-style-type: none"> - "нудота" була зареєстрована у 36,8% пацієнтів, які отримували семаглютид, та у 13,5% пацієнтів, які отримували плацебо;

	<ul style="list-style-type: none"> - "діарея" була зареєстрована у 23,7% пацієнтів, які отримували семаглутид, та у 18,9% пацієнтів, які отримували плацебо; - "блювання" було зареєстроване у 13,2% пацієнтів, які отримували семаглутид, та у 0,0% пацієнтів, які отримували плацебо; - всі НЯ були легкого до помірного ступеня тяжкості; НЯ помірного ступеня тяжкості траплялися частіше у пацієнтів, які отримували семаглутид (36 випадків), ніж у тих, хто отримував плацебо (21 випадок). <ul style="list-style-type: none"> ▪ Епізоди гіпоглікемії (за винятком тих, що були досліджені в умовах гіпоглікемічного клемп-тесту): <ul style="list-style-type: none"> - в ході лікування семаглутидом епізоди гіпоглікемії зареєстровані не були; - 6 епізодів гіпоглікемії були зареєстровані при застосуванні плацебо; 2 з них були задокументовані як симптоматичні, а 4 – як випадки псевдогіпоглікемії.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ При гіпоглікемії лікування пацієнтів з Д2Т семаглутидом у порівнянні з плацебо: <ul style="list-style-type: none"> - не порушувало перебіг підвищення рівня глюкозону; - демонструвало тенденцію до уповільнення підвищення рівнів адреналіну, норадреналіну і кортизолу, але не спричиняло зміни підвищенні рівня гормону росту; - не порушувало перебіг зниження рівня С-пептиду, залежне від вмісту глюкози в плазмі крові; - призводило до такої ж величини AUC_{HPG}, що свідчить про загальну порівнянну контррегуляцію; - призводило до зменшення показника в балах за шкалою оцінки симптомів гіпоглікемії та ступеня усвідомлення наявності гіпоглікемії; - призводило до практично такого ж послаблення когнітивної функції. ▪ Лікування семаглутидом не впливало негативним чином на здатність видужувати від гіпоглікемії у порівнянні з лікуванням плацебо. ▪ Фармакокінетика семаглутиду була такою, як очікувалося. ▪ Нові проблеми з безпеки або переносимості семаглутиду не спостерігалися.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Генеральний Директор

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ

про клінічне випробування № 16

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Оземпік/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	<p>Одноцентрове рандомізоване подвійне сліпе з двома періодами перехресне випробування для вивчення впливу семаглутиду на споживання калорій, відчуття апетиту, рівень глюкози у постпрандіальний період і метаболізм тригліцеридів і випорожнення шлунку у пацієнтів з ожирінням у порівнянні з плацебо.</p> <p>Коротка назва: "Випробування для вивчення впливу семаглутиду на споживання калорій, відчуття апетиту, рівень глюкози у постпрандіальний період і метаболізм тригліцеридів і випорожнення шлунку у пацієнтів з ожирінням у порівнянні з плацебо".</p>
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 6 березня 2014 року Дата завершення: 7 січня 2015 року

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучене Королівство
9. Кількість досліджуваних	Планувалося рандомізувати загалом 30 пацієнтів з ожирінням. Разом 30 пацієнтів було рандомізовано, які отримували препарат випробування. Два (2) пацієнти вийшли з випробування, а 28 пацієнтів завершили випробування. Всі пацієнти були включені до вибірки для повного аналізу і до вибірки для аналізу щодо безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Порівняти вплив семаглутиду і плацебо на довільне споживання калорій. <p>Вторинні цілі.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Порівняти вплив семаглутиду і плацебо на гомеостатичні та гедонічні аспекти апетиту і споживання калорій, а також на преференції щодо їжі. • Порівняти вплив семаглутиду і плацебо на метаболізм глюкози у постпрандіальний період. • Порівняти вплив семаглутиду і плацебо на випорожнення шлунку. • Порівняти вплив семаглутиду і плацебо на метаболізм тригліцеридів у постпрандіальний період. • Оцінити безпеку і переносимість семаглутиду.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одноцентровим рандомізованим з багатьма дозами подвійне сліпе з двома періодами плацебо контрольоване перехресне випробування для вивчення фармакодинамічних (ФД) та фармакокінетичних (ФК) ефектів впливу 1,0 мг семаглутиду у рівноважному стані у пацієнтів з ожирінням. Період випробування включав загалом 10 візитів до центру випробування; після скринінгу (Візит 1) під час Візиту 2 пацієнтів рандомізували і залучали до участі у двох періодах лікування тривалістю 12 тижнів (включаючи 8 тижнів підвищення дози), розділених періодом промивання тривалістю 5-7 тижнів. Завершальний візит для обстеження (Візит 10) здійснювали через 5-7 тижнів після останнього застосування препарату, внаслідок чого загальна тривалість випробування від скринінгу до завершення з обстеженням для кожного окремого пацієнта становила від 35 до 42 тижнів. Наприкінці кожного 12-тижневого періоду лікування (Візит 5 та 9 відповідно) пацієнти 4 дні перебували у лікарні, під час чого вводилася остання (13) доза і виконувалася оцінка ФД, включаючи тести з прийомом їжі, довільного споживання калорій з їжею, витрачання енергії (швидкість метаболізму в стані спокою і дихальний коефіцієнт), застосування Лідської анкети опитування щодо преференції в їжі (англ. "Leeds Food Preference Task", скор. "LFPT") та Анкети опитування щодо контролю потягу до їжі (англ. "Control of Eating Questionnaire", скор. "COEQ").</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Чоловіки або жінки віком ≥ 18 років під час підписання інформованої згоди.

	<ul style="list-style-type: none"> • $HbA_{1c} < 6,5\%$. • Індекс маси тіла (ІМТ) від 30 до 45 kg/m^2 (включаючи обидві границі цього діапазону).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид 1,34 мг/мл розчин для ін'єкцій, заздалегідь наповнений шприц-ручка PDS290 ємністю 1,5 мл (номер серії: CV40201). Семаглутид вводили ін'єкцією під шкіру один раз на тиждень. Застосовували підтримуючу дозу 1,0 мг та підвищення дози покроковим чином кожні 4 тижні на 0,25 мг та 0,5 мг. Першу дозу кожного дозового рівня та п'яту дозу 1,0 мг семаглутиду вводили в центрі випробування, тоді як решту ін'єкцій пацієнти робили самі у себе вдома.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо розчин для ін'єкцій, заздалегідь наповнений шприц-ручка PDS290 ємністю 1,5 мл (серія номер: CV40231). Плацебо вводили ін'єкцією під шкіру один раз на тиждень у таких же об'ємах, що й семаглутид. Плацебо застосовували за такою ж схемою підвищення дози, що й семаглутид.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Довільне споживання калорій в обід, в вечерю та при перекусах. • Показники оцінки за Візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) відчуття голоду, ситості, наповненості та майбутнього вживання їжі перед і протягом п'ятигодинного стандартизованого тесту з їжею. Комбіновану кінцеву точку – загальний показник в балах за шкалою оцінки апетиту (англ. "Overall Appetite Score", скор. "OAS") – отримували як середнє таких параметрів апетиту: $OAS = [ситість + наповненість + (100 - голод) + (100 - майбутнє споживання їжі)]/4$. • Концентрація глюкози у сироватці крові перед і протягом 5-годинного стандартизованого тесту з їжею. • Концентрація парацетамолу в плазмі крові перед і протягом 5-годинного стандартизованого тесту з їжею із застосуванням 1500 мг парацетамолу. • Концентрація тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові перед і протягом 8-годинного стандартизованого тесту з їжею з високим вмістом жирів. • Показники за результатами відповіді на опитування COEQ з 16 пунктами шляхом застосування балів за чіткою ВАШ щодо їжі, яка або подобається, або до якої відчувається приховане бажання, з анкети опитування LFPT за чотирма категоріями їжі – з високим вмістом жирів і солодка, з високим вмістом жирів і не солодка, з низьким вмістом жирів і солодка та з низьким вмістом жирів і не солодка.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Частота небажаних явищ (НЯ) від показника перед початком лікування до завершального обстеження (через 5-7 тижнів після останнього введення препарату випробування).

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Визначення розміру вибірки. При розрахунку розміру вибірки для цього випробування використовувалося припущення статистичної потужності на рівні 80% та рівня значущості 5%. Якщо припустити, що реальна різниця між лікуванням семаглутидом і плацебо становить 500 кДж, а стандартне відхилення даних окремого пацієнта за різницею варіантів лікування – 850 кДж, випробування повинні були завершити 25 пацієнтів. Спираючись на припущення, що частота випадків виходу з випробування становить приблизно 15%, у цьому випробуванні планувалося рандомізувати 30 пацієнтів.</p> <p>Визначення вибірок для аналізу. Були визначені такі вибірки: - вибірка для повного аналізу: всі пацієнти, яких було рандомізовано і які отримали принаймні одну дозу препарату випробування. Пацієнти були включені до оцінки "як такі, що отримали лікування"; - вибірка для аналізу безпеки: всі пацієнти, які отримали принаймні одну дозу препарату випробування. Пацієнти вибірки для аналізу безпеки були включені до оцінки "як такі, що отримали лікування"; Опис статистичного аналізу.</p> <p>Первинна мета. • Довільне споживання калорій протягом обіду аналізували на лінійній змішаній моделі за первісними показниками результатів. Модель включала групу лікування (семаглутид/плацебо) та період лікування (період 1/період 2) в якості фіксованих ефектів та ознаку пацієнта – в якості випадкового ефекту. З цієї моделі розраховували різницю споживання калорій при лікуванні семаглутидом і плацебо з 95% довірчим інтервалом.</p> <p>Ключові вторинні кінцеві точки . • $iAUC_{30-300\text{хв.}}/270$ хв., OAS розраховували за допомогою лінійної моделі трапецій за зареєстрованими показаннями у балах із застосуванням фактичних часових точок. Кінцеву точку аналізували таким же чином, що й первинну кінцеву точку, а в якості коваріати у статистичну модель було додано показник, отриманий натщесерце. • $iAUC_{0-300\text{хв.}}$, глюкоза розраховували за допомогою лінійної моделі трапецій за зареєстрованими показаннями у балах із застосуванням фактичних часових точок. Кінцеву точку аналізували за показниками первісного результату таким же чином, що й первинну кінцеву точку, а в якості коваріати до статистичної моделі було додано показник, отриманий натщесерце. • $AUC_{0-300\text{хв.}}$, парацетамол, розраховували стандартними некомпартментними методами за допомогою лінійної моделі трапецій за зареєстрованими показаннями у балах із застосуванням фактичних часових точок. Кінцеву точку логарифмували і аналізували за допомогою моделі, схожої на ту, що була застосована для аналізу первинної кінцевої точки. За цією моделлю розраховували співвідношення показників, отриманих при різних варіантах лікування, з 95% довірчим інтервалом. • $iAUC_{0-480\text{хв.}}$, тг розраховували за допомогою лінійної моделі трапецій за зареєстрованими показаннями у балах із застосуванням фактичних часових точок. Кінцеву точку аналізували за первісними</p>
-------------------------------	--

	<p>показниками результатів таким же чином, що й первинну кінцеву точку, а в якості коваріати до статистичної моделі було додано показник, отриманий натщесерце.</p> <p>Інші вторинні кінцеві точки.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальне довільне споживання калорій протягом дня до опівночі аналізували таким же чином, що й первинну кінцеву точку. • Показник в балах OAS натщесерце аналізували таким же чином, що й первинну кінцеву точку. • Показник рівня глюкози натщесерце логарифмували і аналізували за допомогою моделі, схожої на ту, що застосовували для аналізу первинної кінцевої точки. • AUC_{0-60хв}, парацетамол розраховували стандартними некомпартментними методами за допомогою лінійної моделі трапецій за зареєстрованими концентраціями із застосуванням фактичних часових точок. Кінцеву точку логарифмували і аналізували на моделі, схожій на ту, що застосовували для аналізу первинної кінцевої точки. За цією моделлю розраховували співвідношення показників з 95% довірчим інтервалом. • ТГ_{натщесерце} логарифмували і аналізували за допомогою моделі, схожої на ту, що застосовували для аналізу первинної кінцевої точки. • SOEQ (з 16 пунктами) аналізували таким же чином, що й первинну кінцеву точку (за винятком запитання 15, яке не аналізували). • Кінцеві точки потягу до жирної їжі та потягу до солодкого були отримані з даних як щодо їжі, що подобається, так і щодо їжі, до якої відчувається приховане бажання, а кожну з чотирьох кінцевих точок аналізували таким же чином, що й первинну кінцеву точку: <ul style="list-style-type: none"> – потяг до жирної їжі, чітке уподобання (середній показник в балах для їжі з високим вмістом жирів – середній показник в балах для їжі з низьким вмістом жирів); – потяг до солодкого, чітке уподобання (середній показник в балах для солодкого – середній показник в балах для несолодкого); – потяг до жирної їжі, приховане бажання (середній показник в балах для їжі з високим вмістом жирів – середній показник в балах для їжі з низьким вмістом жирів); – потяг до солодкого, приховане бажання (середній показник в балах для солодкого – середній показник в балах для несолодкого). <p>Ключова кінцева точка щодо безпеки.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частоту НЯ оцінювали за допомогою описової статистики.
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Із загалу 30 рандомізованих пацієнтів 2/3 пацієнтів були чоловічої, а 1/3 – жіночої статі. Жодний з пацієнтів не був іспанського або латиноамериканського походження. Більшість (90%) пацієнтів були білими і більшість (83%) ніколи не палили. Середній вік становив 42 роки, а середня маса тіла – 101 кг.</p>

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середнє довільне споживання калорій протягом обіду було меншим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо : <ul style="list-style-type: none"> – 1255,5 кДж (-1707,1; -803,9)_{95%} ді. <p>Ключові вторинні кінцеві точки.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Значуща різниця між групами лікування семаглутидом і плацебо з точки зору середнього збільшення показників OAS за даними протягом постпрандіального періоду не продемонстрована: <ul style="list-style-type: none"> – розрахована різниця між групами лікування (англ. "Estimated Treatment Difference", скор. "ETD"): 4,8 мм (-1,0; 10,6)_{95%} ді. • Середній приріст рівня глюкози за постпрандіальний період (iAUC_{0-300хв., глюкоза}) був меншим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо: <ul style="list-style-type: none"> – ETD: -1,34 ммоль*год./л (-2,42; -0,27)_{95%} ді. • В цілому, між групами застосування семаглутиду і плацебо не зареєстрована різниця щодо випорожнення шлунку протягом постпрандіального періоду: <ul style="list-style-type: none"> – розраховане співвідношення показників, отриманих при різних варіантах лікування (англ. "Estimated treatment ratio", скор. "ETR"), AUC_{0-300хв., парацетамол}: 0,94 мкг*год./мл (0,88; 1,01)_{95%} ді. • Середній приріст рівня ТГ за постпрандіальний період (iAUC_{0-480хв., ТГ}) був меншим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо: <ul style="list-style-type: none"> – ETD: -4,51 ммоль*год./л (-6,15; -2,87)_{95%} ді. <p>Інші вторинні кінцеві точки.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середнє сумарне довільне споживання калорій протягом дня було меншим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо: <ul style="list-style-type: none"> – ETD: -3036,3 кДж (-4208,5; -1864,0)_{95%} ді. • Середні показники OAS натщесерце (перед їжею) були вищими у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо, що свідчило про менший апетит у тих пацієнтів, які отримували семаглутид : <ul style="list-style-type: none"> – ETD: 13,4 мм (5,3; 21,6)_{95%} ді • Середня концентрація глюкози натщесерце була меншою у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо: <ul style="list-style-type: none"> – ETR: 0,95 (0,91; 0,98)_{95%} ді. • Випорожнення шлунку було затриманим протягом першої години після прийому їжі у пацієнтів, які отримували семаглутид, у порівнянні з тими, хто приймав плацебо: <ul style="list-style-type: none"> – ETR, AUC_{0-60хв., парацетамол} : 0,73 (0,61; 0,87)_{95%} ді • Середня концентрація ТГ натщесерце була меншою у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо: <ul style="list-style-type: none"> – ETR: 0,88 (0,80; 0,98)_{95%} ді. • SOEQ показав менший ступень голоду і меншу кількість перекусів, кращий контроль бажання поїсти і меншу приємність від їжі у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо, наприклад: <ul style="list-style-type: none"> – ETD, запитання 7 "Наскільки Ви були голодним?": -27,8 мм
------------------------------------	--

	<p>(-37,9; -17,8)^{95%} ді;</p> <ul style="list-style-type: none"> - ETD, запитання 1 "Як часто Ви перекушували?": -11,7 мм (-18,1; -5,3)^{95%} ді; - ETD, запитання 3 "В цілому, наскільки Вам було важко контролювати своє бажання поїсти?": -21,6 мм (-31,9; -11,3)^{95%} ді; - ETD, запитання 10 "Наскільки приємними були Ваші прийоми їжі?": -9,8 мм (-17,0; -2,5)^{95%} ді. <p>• Відносне уподобання солодощів у порівнянні з несолодкою їжею було більшим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо. Відносний потяг до їжі з високим вмістом жирів у порівнянні з нежирною їжею був меншим, а відносний потяг до солодощів у порівнянні з несолодкою їжею був сильнішим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ETD, потяг до солодкого, чітке уподобання: 7,2 мм (2,2; 12,2)^{95%} ді; - ETD, потяг до жирного, приховане бажання (без одиниць вимірювання): -15,3 (-27,3; -3,2)^{95%} ді; - ETD, потяг до солодкого, приховане бажання (без одиниць вимірювання): 14,8 (8,1; 21,5)^{95%} ді.
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • У цій популяції здорових пацієнтів з ожирінням без діабету нові проблеми щодо безпеки, пов'язані із застосуванням під шкіру семаглутиду 1,0 мг, виявлені не були. • Випадки смерті або СНЯ не зареєстровані. • Разом два пацієнти, які приймали семаглутид, вийшли з дослідження через виникнення у них НЯ у ШКТ. • Показники частки пацієнтів, у яких були зареєстровані НЯ, в різних групах лікування було порівнянним: 90,0% та 82,1% пацієнтів групи семаглутиду і групи плацебо відповідно. • НЯ, які реєструвалися найчастіше, були НЯ у ШКТ: <ul style="list-style-type: none"> - "нудота": 43,3% та 10,7% пацієнтів групи семаглутиду і групи плацебо відповідно; - "діарея": 40,0% та 0,0% пацієнтів групи семаглутиду і групи плацебо відповідно; - "блювання": 36,7% та 3,6% пацієнтів групи семаглутиду і групи плацебо відповідно; - для цих НЯ у ШКТ не спостерігалось будь-якої закономірності з точки зору часу і тривалості випадків. • Всі НЯ були легкого або помірного ступеня тяжкості.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>За результатами цього випробування за участю здорових пацієнтів з ожирінням без діабету, які отримували 1,0 мг семаглутиду протягом 12 тижнів, було зроблено такі висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - довільне споживання калорій було меншим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо; - відчуття апетиту натщесерце і протягом постпрандіального періоду було меншим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо. Разом з тим, показники приросту комбінованої кінцевої точки протягом постпрандіального періоду, загальний показник апетиту в балах не продемонстрували значущої різниці між групами лікування; - контроль бажання поїсти та перекусів, в цілому, покращився у

	<p>пацієнтів, які отримували семаглутид, у порівнянні з тими, хто приймав плацебо;</p> <ul style="list-style-type: none">- відносна перевага уподобання жирної їжі була меншою, а відносна перевага уподобання солодощів була вищою у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо;- у цілому, випорожнення шлунку було порівняним між групами лікування семаглутидом і плацебо. Однак випорожнення шлунку було затриманим протягом першої години після прийому їжі у пацієнтів, які отримували семаглутид, у порівнянні з тими, хто приймав плацебо;- метаболізм глюкози та ліпідів натщесерце і протягом постпрандіального періоду покращився у пацієнтів, які отримували семаглутид, у порівнянні з тими, хто приймав плацебо;- нові проблеми щодо безпеки або переносимості застосування семаглутиду не виявлені.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



Мороз Владислав Вадимович

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 17

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване одноцентрове, з двома періодами, неповністю перехресне дослідження за участю здорових добровольців, що вивчало фармакокінетику підшкірних ін'єкцій семаглутиду з концентрацією 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл та абсолютну біодоступність семаглутиду. Коротка назва Дослідження фармакокінетики підшкірних ін'єкцій семаглутиду з концентрацією 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл та абсолютної біодоступності семаглутиду
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 05 вересня 2014 року Дата завершення: 20 січня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

9. Кількість досліджуваних	Всього було обстежено 75 суб'єктів дослідження, з яких 42 суб'єкти дослідження були рандомізовані для отримання принаймні однієї дози досліджуваного препарату; 32 суб'єкти дослідження у групі А та 10 суб'єктів дослідження у групі В. З 42 учасників дослідження, які піддавалися випробуванню, чотири суб'єкти дослідження були виключенні, усі були з групи А; один суб'єкт був виключений через НЯ, один суб'єкт дослідження був виключений через порушення протоколу, а решта двоє суб'єктів дослідження припинили участь з особистих причин. У популяції для аналізу безпеки та популяції повного аналізу (ГПА) було 42 суб'єкти дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити, чи відповідає сумарний вплив семаглутиду після одноразового підшкірного (п/ш) введення трьох різних концентрацій (1 мг/мл, 3 мг/мл, 10 мг/мл) семаглутиду при введенні в еквімолярних дозах критеріям біоеквівалентності. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити та порівняти інші фармакокінетичні властивості семаглутиду у трьох різних концентраціях (1 мг/мл, 3 мг/мл, 10 мг/мл) при введенні в еквімолярних дозах - Оцінити абсолютну біодоступність семаглутиду - Оцінити безпеку та переносимість семаглутиду
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване, одноцентрове, однодозове, неповністю перехресне дослідження з двома періодами у здорових учасників, що досліджувало, чи сумарний вплив після одноразових підшкірних ін'єкцій семаглутиду з різною концентрацією 1 мг/мл, 3 мг/мл, і 10 мг/мл, відповідає критеріям біоеквівалентності та оцінювати абсолютну біодоступність семаглутиду. Суб'єкти дослідження отримували або 0,5 мг семаглутиду з двох з трьох можливих концентрацій препарату семаглутиду (1 мг/мл, 3 мг/мл і 10 мг/мл) шляхом підшкірної ін'єкції, щоб оцінити, чи відповідає сумарний вплив критеріям біоеквівалентності (група А) або 0,5 мг семаглутиду шляхом підшкірної ін'єкції (1 мг/мл) та 0,25 мг семаглутиду шляхом внутрішньовенної (в/в) ін'єкції (1 мг/мл) для оцінки абсолютної біодоступності (група В). Дозування групи А було засліплене, а дозування групи В було відкритим. Два візити для введення препарату були розділені на 7 - 9 тижнів, щоб усунути потенційний ефект переносу семаглутиду. Суб'єкти дослідження були рандомізовані під час першого візиту для введення препарату (візит 2, в стаціонарі). Після цього відбулись візити з метою відбору фармакокінетичних (ФК) проб та подальший контрольний візит (візит 10) протягом періоду 1. Після періоду вимивання другий візит для введення препарату (візит 11, в стаціонарі) супроводжувався візитом відбору ФК проб та подальшим контрольним візитом (візит 19) протягом періоду 2. Під час кожного візиту дозування суб'єкти дослідження перебували в стаціонарі для частого відбору ФК проб. У дослідженні було чотири можливих способи лікування (три підшкірних та одне внутрішньовенне лікування) та вісім можливих послідовностей лікування, до яких суб'єкти дослідження були випадковим чином розподілені.</p>
12. Основні критерії вклучення	

	<p>- Здорові чоловіки чи жінки (на основі оцінки історії хвороби, фізичного обстеження та клінічних лабораторних даних при скринінгу, за оцінкою дослідника)</p> <p>- Вік 18–55 років (обидва включно) на момент підписання інформованої згоди</p> <p>- Індекс маси тіла (ІМТ) 20-30 кг/м² (обидва включно)</p>																									
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Семаглутид у концентрації 1 мг/мл, 3 мг/мл і 10 мг/мл, для підшкірних ін'єкцій 3 мл Penfill®, що вводиться з NovoPen®4. Семаглутид 1 мг/мл, для внутрішньовенного застосування, 3 мл Penfill®, що вводиться з NovoPen®4 та венфлон. Ізотонічний розчин натрію хлориду 0,9% мас/об, 10 мл флакон, що використовується для розведення семаглутиду під час внутрішньовенного введення. Випробовувані в групі А отримували дві з трьох можливих концентрацій семаглутиду для підшкірного введення у вигляді одноразових доз 0,5 мг під час двох окремих візитів для введення препарату у різних послідовностях. Випробовувані в групі В отримували семаглутид 0,5 мг для підшкірного застосування одноразово і семаглутид 0,25 мг для внутрішньовенно застосування одноразову дозу у двох різних послідовностях. Для внутрішньовенного застосування, семаглутид 1 мг/мл розбавляли розчином хлориду натрію для введення дози 0,25 мг. Всі суб'єкти дослідження повинні були отримувати дозування вранці після нічного голодування з дозволеною водою. Щодо концентрації 3 мг/мл, фактична введена доза становила 0,51 мг, а не 0,5 мг, оскільки збільшення дози під час завантаження шприца було можливим лише на 10 мкл.</p>																									
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<table border="1" data-bbox="488 1104 1318 1272"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Концентрація</th> <th>Доза</th> <th>Номер партії</th> <th>Термін придатності</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Семаглутид</td> <td>1 мг/мл</td> <td>0,25/0,5 мг</td> <td>DLDC004</td> <td>06 травня 2015 року</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид</td> <td>3 мг/мл</td> <td>0,5 мг</td> <td>DLDC005</td> <td>09 травня 2015 року</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид</td> <td>10 мг/мл</td> <td>0,5 мг</td> <td>DLDC006</td> <td>13 травня 2015 року</td> </tr> <tr> <td>Ізотонічний натрію хлорид</td> <td>0,9% мас/об, 10 мл</td> <td></td> <td>XB0346</td> <td>31 січня 2017 року</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Концентрація	Доза	Номер партії	Термін придатності	Семаглутид	1 мг/мл	0,25/0,5 мг	DLDC004	06 травня 2015 року	Семаглутид	3 мг/мл	0,5 мг	DLDC005	09 травня 2015 року	Семаглутид	10 мг/мл	0,5 мг	DLDC006	13 травня 2015 року	Ізотонічний натрію хлорид	0,9% мас/об, 10 мл		XB0346	31 січня 2017 року
Досліджуваний препарат	Концентрація	Доза	Номер партії	Термін придатності																						
Семаглутид	1 мг/мл	0,25/0,5 мг	DLDC004	06 травня 2015 року																						
Семаглутид	3 мг/мл	0,5 мг	DLDC005	09 травня 2015 року																						
Семаглутид	10 мг/мл	0,5 мг	DLDC006	13 травня 2015 року																						
Ізотонічний натрію хлорид	0,9% мас/об, 10 мл		XB0346	31 січня 2017 року																						
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>-</p>																									
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка</p> <p>- AUC_{0-∞, сема СВ}, площа під кривою концентрації семаглутиду в плазмі від часу 0 до нескінченності після одноразової дози трьох концентрацій препарату семаглутиду (1 мг/мл, 3 мг/мл і 10 мг/мл) (група А) та складів семаглутиду для підшкірного та внутрішньовенного застосування (група В)</p> <p>Вторинні кінцеві точки</p> <p>- C_{макс, сема СВ}, максимальна спостережувана концентрація семаглутиду в плазмі крові (група А та група В)</p> <p>- Кінцевий період напіввиведення (t_{1/2}) семаглутиду для підшкірного застосування (група А) та для внутрішньовенного застосування (група В)</p> <p>- СЧУ_{сема СВ}, середній час утримання семаглутиду (група В)</p>																									
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>- Оцінки від вихідного візиту (візит 2, день 1) до подальшого контрольного візиту (12-14 тижнів після візиту 2):</p> <p>- Кількість небажаних явищ, що виникають при лікуванні (НЯВЛ)</p> <p>- Кількість епізодів гіпоглікемії</p>																									

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Визначення обсягу вибірки Розрахунок обсягу вибірки базувався на потужності трьох попарних порівнянь $AUC_{0-\infty, \text{сма СВ}}$ при різних концентраціях складу. Для кожного порівняння сумарний вплив відповідав би критеріям біоеквівалентності, якби 90% довірчий інтервал для співвідношення між $AUC_{0-\infty, \text{сма СВ}}$ для двох концентрацій містився повністю в інтервалі біоеквівалентності (0,80; 1,25). Коригування кратності не проводилось. $AUC_{0-\infty, \text{сма СВ}}$ було обрано як основну кінцеву точку та для розрахунку розміру вибірки.</p> <p>У дослідженні NN9535-3679 внутрішньоіндивідуальне стандартне відхилення становило 0,21 для $\log(AUC_{0-\infty, \text{сма СВ}})$, а загальне значення між і в межах стандартного відхилення для пацієнта щодо $\log(AUC_{0-\infty, \text{сма СВ}})$ становило 0,28.</p> <p>У дослідженні NN9535-4010, де ФК зразки аналізували за допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією, внутрішньоіндивідуальне стандартне відхилення щодо $\log(AUC_{0-\infty, \text{сма СВ}})$ становило 0,05, а загальне значення між і в межах стандартного відхилення для пацієнта щодо було 0,25. Для поточного випробування потужність оцінювали за допомогою моделювання, беручи різні значення СВ для пацієнта щодо $\log(AUC_{0-\infty, \text{сма СВ}})$. Значення, що враховувались у внутрішньоіндивідуальному стандартному відхиленні щодо $\log(AUC_{0-\infty, \text{сма СВ}})$, були 0,11, 0,14 та 0,17.</p> <p>Під час усіх розрахунків передбачалося загальне значення між і в межах стандартного відхилення для пацієнта 0,25. Було оцінено, що обсяг вибірки з 24 суб'єктів дослідження, що завершили дослідження (тобто 4 у кожній послідовності лікування, і, отже, 8 для кожного безпосереднього порівняння лікування) дав би достатню потужність для досягнення цілей дослідження.</p> <p>Розрахунок обсягу вибірки (група В): Внутрішньоіндивідуальне стандартне відхилення 0,14 для підшкірного застосування було вибрано і припускаючи, що відповідне стандартне відхилення для внутрішньовенного застосування було нижчим (0,10), внутрішньоіндивідуальне стандартне відхилення для різниці між в/в та п/ш було прийнято 0,17. У 8 суб'єктів, які завершили дослідження, очікуваний 95% довірчий інтервал абсолютної біодоступності, тобто 80%, становив приблизно від 70% до 92%. Це було визнано досить точним для досягнення цілей біодоступності цього дослідження. Для того, щоб у цій частині випробувань брали участь 8 суб'єктів, які завершили дослідження, слід було включити вибірку з 10 суб'єктів дослідження, щоб забезпечити можливість 1 виходу з дослідження на кожному послідовності лікування.</p> <p>Визначення популяції для аналізу У протоколі були визначені такі популяції для аналізу: - Популяція повного аналізу (ППА) – включала усіх суб'єктів дослідження, які були рандомізовані та піддані щонайменше одній дозі досліджуваного препарату. Аналіз ФК кінцевих точок проводився на основі ППА. - Популяція для аналізу безпеки (ПАБ) включала усіх суб'єктів дослідження, які зазнали однієї дози випробуваного препарату. Аналіз кінцевих точок безпеки базувався на популяції для аналізу безпеки. Два суб'єкти дослідження були виключені з вибірки ФК аналізу через неповні профілі. Обидва випробувані були з групи А</p>
-------------------------------	---

	<p>Статистичні методи</p> <p>Первинна кінцева точка</p> <p>- Первинна кінцева точка (еквівалентність, група А): Аналіз еквівалентності проводився лише на тих суб'єктах дослідження, які були включені в послідовності з двома п/ш дозами (група А). Первинна кінцева точка була проаналізована за допомогою лінійної нормальної моделі на основі логарифмічно-перетворених значень. Модель включала фіксовані ефекти концентрації препарату (1, 3 або 10 мг/мл) та періоду (1 або 2), а також випадковий ефект суб'єкта дослідження. На основі статистичної моделі оцінювали попарні співвідношення між концентрацією препарату (1 проти 3 мг/мл, 1 проти 10 мг/мл та 3 проти 10 мг/мл) та їх 90% довірчими інтервалами. Коригування для кількох порівнянь не проводилось. Будь-яке з порівнянь відповідало критеріям біоеквівалентності для сумарного впливу, якщо відповідний 90% довірчий інтервал співвідношення повністю містився в межах (0,80; 1,25).</p> <p>- Первинна кінцева точка (біодоступність, група В): Аналіз біодоступності проводився лише на суб'єктах дослідження, які були включені в послідовності з в/в дозою (група В). При аналізі кінцева точка для в/в дози лікування була відкоригована з фактичної дози 0,25 мг до дози 0,5 мг (як вказано для п/ш лікування). Кінцеву точку, з індивідуально підбраною дозою, аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі на основі логарифмічно-трансформованих значень. Модель включала фіксовані ефекти лікування (п/ш або в/в), суб'єкт дослідження та період (1 або 2). На основі статистичної моделі абсолютну біодоступність оцінювали як співвідношення між типами лікування (п/ш проти в/в) з 95% довірчими інтервалами.</p> <p>Вторинні ФК кінцеві точки</p> <p>- $C_{\text{макс, сема СВ}}$, аналізували так само, як і первинну кінцеву точку для групи А. Аналіз $C_{\text{макс, сема СВ}}$ проводили лише на тих суб'єктах дослідження, які були включені в послідовності з двома п/ш дозами (група А). $C_{\text{макс, сема СВ}}$ була узагальнена описовою статистикою для групи В.</p> <p>- Кінцевий період напіввиведення $t_{1/2}$ був узагальнений описовою статистикою для кожної групи лікування.</p> <p>- Середній час абсорбції оцінювали лише на суб'єктах дослідження, які були включені в послідовності з в/в дозами (група В), шляхом аналізу $СЧУ_{\text{сема СВ}}$. $СЧУ_{\text{сема СВ}}$ аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі, заснованої на вихідних значеннях із фіксованими ефектами лікування (п/ш або в/в), суб'єкта дослідження та періоду (1 або 2). На основі статистичної моделі середній час абсорбції оцінювали як різницю між типами лікування (п/ш проти в/в) з 95% довірчими інтервалами.</p> <p>Вторинні кінцеві точки безпеки</p> <p>- Частота виникнення НЯ та епізоди гіпоглікемії оцінювали за допомогою описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 32 здорових суб'єктів дослідження, які становили ППА у групі А, 12 осіб були жінками, а 20 - чоловіками.</p> <p>Тридцять суб'єктів дослідження (30) були представниками білої раси, а решта двоє належали до інших рас. Один суб'єкт дослідження був іспанського або латино-американського походження, а всі інші суб'єкти дослідження були не іспанського або латино-американського</p>

	<p>походження. Середній вік становив 39 років, середня вага тіла 77,8 кг, а середній ІМТ - 25,2 кг/м².</p> <p>3 10 здорових суб'єктів дослідження, які становили ППА у групі В, по 5 суб'єктів були чоловіками та жінками. Середній вік становив 38 років, середня вага тіла 75,2 кг та середній ІМТ 25,1 кг/м².</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні кінцеві точки</p> <p>Еквівалентність (група А)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Продемонстровано еквівалентність сумарного впливу семаглутиду після одноразової дози 0,5 мг для парного порівняння між трьома концентраціями семаглутиду для підшкірного введення; розрахунковий коефіцієнт лікування $AUC_{0-\infty, сема, св}$ для - 1 мг/мл проти 3 мг/мл: 1,02 [0,99; 1,05]_{90% дп} - 1 мг/мл проти 10 мг/мл: 0,97 [0,94; 1,01]_{90% дп} - 3 мг/мл проти 10 мг/мл, 0,96 [0,92; 0,99]_{90% дп} <p>Біодоступність (група В)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Абсолютна біодоступність після одноразової дози 0,5 мг семаглутиду для підшкірного введення становив 89%; розрахунковий коефіцієнт лікування, п/ш проти в/в, 0,89 [0,83; 0,94]_{95% дп}. <p>Фармакокінетика (група А)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Спостережуване середнє геометричне $C_{макс, сема, св}$ після одиничного п/ш дозування трьох різних концентрацій семаглутиду збільшувалось із збільшенням концентрації (11,3 нмоль/л, 13,1 нмоль/л та 16,2 нмоль/л для концентрацій 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл відповідно). - Загалом, еквівалентність не була показана щодо $C_{макс}$. Порівняння між п/ш концентраціями семаглутиду 1 мг/мл проти 3 мг/мл відповідала критерію еквівалентності, розрахунковий коефіцієнт лікування 0,91 [0,84; 1,00]_{90% дп}. Не було виявлено еквівалентності між порівняннями 1 мг/мл проти 10 мг/мл (коефіцієнт лікування 0,71 [0,65; 0,78]_{90% дп}) та 3 мг/мл проти 10 мг/мл (0,78 [0,72; 0,85]_{90% дп}). - Кінцевий $t_{1/2}$ семаглутиду залишався постійним протягом трьох концентрацій п/ш семаглутиду із середнім геометричним значенням від 147 до 152 годин. <p>Фармакокінетика (група В)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Середнє геометричне значення термінального періоду напіввиведення після п/ш та в/в дозування семаглутиду (1 мг/мл) було порівняним, 143 та 137 годин відповідно. <p>Розрахунковий середній час абсорбції п/ш семаглутиду становив 37,6 годин, [28,5; 46,7]_{95% дп}.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ніяких нових проблем безпеки, пов'язаних із лікуванням семаглутидом для підшкірного застосування (концентрації 1, 3 або 10 мг/мл) або семаглутиду для внутрішньовенно застосування не було виявлено (концентрація 1 мг/мл) - Загалом про 208 НЯВЛ повідомили 38 суб'єктів дослідження у п/ш (185 явищ) та в/в (23 явища) групах лікування. Серед п/ш груп лікування, частка суб'єктів дослідження, які зазнавали НЯВЛ, становила 74,2% у 1 мг/мл, 83,3% у 3 мг/мл та 76,2% у групах, які отримували 10 мг/мл. В усіх суб'єктах дослідження (100%) у в/в групі спостерігались НАВЛ. - Серед груп лікування, які отримували семаглутид для п/ш застосування, не спостерігалось жодної тенденції щодо частоти, тяжкості або спорідненості НЯВЛ.

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор


 (підпис)
 Мороз Владислав Владимович
 (П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 18

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SUSTAIN 6 - Віддалені результати Довгострокове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багаторонаціональне, багатоцентрове дослідження для оцінки серцево-судинних та інших віддалених результатів при застосуванні семаглутиду у пацієнтів з діабетом 2 типу.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку (перший візит суб'єкта дослідження): 21 лютого 2013 року Дата завершення (останній візит суб'єкта дослідження): 15 березня 2016 року
8. Країни, де проводилося	Випробування проводилось у 229 центрах у 20 країнах, а саме: Алжир: 4 центри, Аргентина: 7 центрів, Австралія: 8 центрів, Бразилія: 8 центрів, Болгарія: 5 центрів, Канада: 13 центрів, Данія: 5 центрів

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

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

застосування, сила дії	прийому їжі. Номери партій семаглутиду (термін придатності): BV40330 (26 березня 2014 року), BV40398 (26 березня 2014 року), BV40439 (04 липня 2014), CV40054 (04 жовтня 2014 року), CV40076 (04 жовтня 2014 року), BV40434 (01 квітня 2015 року), BV40329 (26 червня 2015 року), CV40317 (10 жовтня 2015 року), CV40344 (10 жовтня 2015 року), DV40225 (07 травня 2017 року).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Семаглутид плацебо постачався у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл і вводився в якості підшкірних (п/ш) ін'єкцій як семаглутид у дозах 0,5 мг або 1,0 мг. Склад плацебо відповідав складу лікарського препарату семаглутиду, але за відсутності активного фармацевтичного інгредієнта. Номери партій плацебо (термін придатності): BV40314 (23 березня 2014 року), BV40320 (23 березня 2014 року), BV40377 (23 березня 2014 року), CV40023 (01 квітня 2015 року), CV40075 (01 жовтня 2014 року), CV40023 (01 квітня 2015 року), BV40438 (01 квітня 2015 року), CV40139 (29 липня 2015 року), DV40039 (13 лютого 2016 року), DV40231 (05 травня 2017 року).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінювали такі змінні ефективності: глікозильований гемоглобін (HbA _{1c}), маса тіла, рівень глюкози в плазмі натще (РГПН), артеріальний тиск (систоличний та діастолічний), ліпідний профіль (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої щільності [Х-ЛПВЩ], холестерин ліпопротеїнів низької щільності [Х-ЛПНЩ], тригліцериди та вільні жирні кислоти), частку суб'єктів дослідження, які потребували додавання ліків, що знижують рівень глюкози, та результати опитувальника задоволеності від лікування діабету, про які повідомляють пацієнти (PRO) (SF-36v2™).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювали такі змінні безпеки: небажані явища, що виникли при лікуванні (НЯ, включаючи заздалегідь визначені медичні явища, що становлять особливий інтерес, і які розглядаються незалежним зовнішнім експертним комітетом), епізоди гіпоглікемії, ЧСС та лабораторні показники безпеки.
18. Статистичні методи	<p>Розрахунок обсягу вибірки базувався на передбачуваному щорічному рівні первинних явищ 1,98% у кожній групі, рівні відсіву менше 10,0%, середньому часу спостереження 2,1 року та дійсному співвідношенні ризиків 1,0. Згідно з цими припущеннями, 3260 рандомізованих пацієнтів були потрібні, щоб досягнути 122 пацієнтів з первинним результатом, що дає 90% потужності, щоб відхилити співвідношення ризиків, принаймні 1,8.</p> <p>Популяції для аналізу Наступні популяції для аналізу були визначені в протоколі та уточнені в плані статистичного аналізу до виведення із сліпого методу та у відповідності із ICH-E9: - Популяція повного аналізу (ППА): включає всіх рандомізованих суб'єктів дослідження. Статистична оцінка ППА дотримується принципу «всіх рандомізованих пацієнтів згідно призначеного лікування» (ІТТ), і суб'єкти дослідження вносять вклад в оцінку «як рандомізовані».</p>

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

Періоди спостережень

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

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

Первинний аналіз

Первинною кінцевою точкою було:

- Час від рандомізації до першого виникнення СНССЯ, що визначається як смерть від серцево-судинної хвороби, нефатальний ІМ або інсульт без летального результату. Первинний аналіз базувався на ППА, використовуючи період спостереження у дослідженні. Первинна кінцева точка була проаналізована за допомогою стратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса з групою лікування (семаглутид, плацебо) як фіксованим фактором. Модель була стратифікована за всіма можливими комбінаціями 3 факторів стратифікації, що використовуються в процедурі рандомізації (загалом 9 рівнів).

Суб'єкти дослідження, у яких не спостерігалось явищ, були піддані цензурі наприкінці періоду спостереження у дослідженні. Аналіз вважався підтверджуючим. Були проведені заздалегідь визначені аналізи чутливості первинної кінцевої точки з використанням альтернативних стратегій відбору пацієнтів та цензури для впливу на лікування. Дослідницькі аналізи первинної кінцевої точки проводили в підгрупах демографічних показників та вихідних показників захворювань на основі ППА, використовуючи період спостереження.

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

Аналіз вторинних кінцевих точок

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

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

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

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

- Час від рандомізації до першої смертності від усіх причин, ІМ, що не призвів до летального результату, або інсульту, що не призвів до летального результату. Усі вищезазначені результати, крім периферичної реваскуляризації, були явищами, підтвердженими ЕАС. Перелік бажаних термінів, що становлять периферійну реваскуляризацію, був вказаний за отриманими результатами.

Вищезгаданий час до кінцевих точок явища аналізували так само, як і первинні кінцеві точки.

Підтверджуючі кінцеві точки ефективності, що стосуються вторинної мети

Наступні вторинні кінцеві точки ефективності вважалися підтверджуючими:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Зміна від вихідного рівня до останньої оцінки протягом періоду лікування у:
- масі тіла - HbA_{1c} та РГПН
- ліпідному профілі, включаючи загальний холестерин, холестерин-ЛПВЩ, холестерин-ЛПНЩ, тригліцериди та вільні жирні кислоти.
- систолічному та діастолічному артеріальному тиску.
- Зміна від вихідного рівня до останньої оцінки протягом періоду лікування у показниках результатів, про які повідомляють пацієнти SF-36v2™.

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

Категоріальні кінцеві точки ефективності:

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

Час до кінцевих точок безпеки явищ (мікросудинні явища):

- Час від рандомізації до першого виникнення ускладнення діабетичної ретинопатії, що визначається як потреба у фотокоагуляції сітківки, або лікуванні інтравітреальними агентами, або крововиливу у склоподібне тіло, або сліпоти, пов'язаної з діабетом (визначається як гострота зору по таблиці Снеллена 20/200 [6/60] або менше, або поле зору менше 20 градусів, для кращого ока з найкращою можливою корекцією).
- Час від рандомізації до першого виникнення нової або погіршення нефропатії, що визначається як новий початок стійкої макроальбумінурії (> 300 мг/г) або стійкого подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові та кліренсу креатиніну за модифікацію дієти при захворюваннях нирок (МДЗН) ≤ 45 мл/хв/1,73 м², або необхідності постійної нирково-замісної терапії (за відсутності гострої оборотної причини), або смерть через хворобу нирок). Ці кінцеві точки часу до явища аналізували так само, як і первинні кінцеві точки. Ретроспективні попередні аналізи часу до першого ускладнення діабетичної ретинопатії проводили в підгрупах демографічних та вихідних показників захворювань на основі ППА, використовуючи

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

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

Час до аналізів явищ підтверджених ЕАС новоутворень

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

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

Суб'єкти, розподілені на 4 групи лікування (семаглутид 0,5 мг, семаглутид 1,0 мг, плацебо 0,5 мг і плацебо 1,0 мг), були добре підібрані з точки зору демографічних показників та базових характеристик і представлені нижче для семаглутиду та плацебо:

Демографія та базові характеристики для категоріальних змінних - резюме – ППА

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

Кількість курець	690 (41,9)	707 (42,9)	1397 (42,4)
Невідомо		1 (0,1)	1 (0,0)
Порушення функції нирок			
Нормальна	493 (29,9)	4 97 (30,1)	990 (30,0)
Незначне порушення функції нирок	686 (41,6)	682 (41,4)	1368 (41,5)
Помірне порушення функції нирок	423 (25,7)	409 (24,8)	832 (25,2)
Важка ниркова недостатність	41 (2,5)	54 (3,3)	95 (2,9)
Термінальна стадія ниркової недостатності	5 (0,3)	7 (0,4)	12 (0,4)
Інсулінотерапія			
Немає	692 (42,0)	692 (42,0)	1384 (42,0)
Базальний інсулін	513 (31,3)	531 (32,2)	1046 (31,7)
Премікс інсуліну	441 (26,8)	426 (25,8)	867 (26,3)
СС монотерапія			
Ні	1589 (96,4)	1595 (96,1)	3174 (96,3)
Так	59 (3,6)	64 (3,9)	123 (3,7)
Клінічні докази серцево-судинної хвороби			
Ні	295 (17,9)	267 (16,2)	562 (17,0)
Так	1353 (82,1)	1392 (83,8)	2735 (83,0)

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

Демографія та базові характеристики для неперервних змінних - резюме - ППА

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

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

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

20. Результати ефективності

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

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

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

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

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

Підтримуючі вторинні кінцеві точки ефективності

НbA_{1c} на 104 тижні:

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

Вимога додаткових ліків, що знижують рівень глюкози:

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

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

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

Метаболізм глюкози:

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

Ліпіди:

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

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

	<p>пацієнтів-років впливу (ПРВ); 1,0 мг: 350,2 явищ на 100 ПРВ; плацебо: 313,2 явищ на 100 ПРВ). Різниця в основному була обумовлена більшою кількістю шлунково-кишкових НЯ, про які повідомлялося при застосуванні семаглутиду, ніж при плацебо.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Більшість НЕ були легкого або середнього ступеня тяжкості, і у більшості випадків НЕ проходили або суб'єкти дослідження одужували наприкінці дослідження. - НЯ, про які повідомляли найчастіше, спостерігались у пацієнтів, які отримували семаглутид, входили до класу систем органів (КСО) порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювота та діарея), тоді як НЯ, про які найчастіше повідомляли у пацієнтів, які отримували плацебо, були межах КСО інфекції та інвазії. - Частка пацієнтів, які повідомляли про серйозні небажані явища (СНЯ), була нижчою при застосуванні семаглутиду, ніж у групі плацебо (0,5 мг: 32,1%; 1,0 мг: 29,3%; плацебо: 34,9%). Тільки частка серйозних ШКНЯ була вищою у групі семаглутиду, ніж у групі плацебо. Не було жодної іншої послідовної закономірності у зареєстрованих СНЯ серед груп лікування або бажаних термінів. Як і очікувалось, серед популяції, яка брала участь у цьому клінічному дослідженні з оцінкою результатів втручання для серцево-судинної системи, про СНЯ найчастіше повідомляли в КСО порушення зі сторони серця у всіх групах лікування. - Частка пацієнтів з НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, була вищою при застосуванні семаглутиду (0,5 мг: 11,5%; 1,0 мг: 14,5%), ніж у групі плацебо (6,7%). Ця різниця в лікуванні в основному була пов'язана з ШКНЯ з початком протягом перших 20 тижнів. Через 30–35 тижнів частота НЯ, що призвела до передчасного припинення лікування, була однаковою для всіх груп лікування. - Незважаючи на збільшену кількість ШКНЯ у групі семаглутиду 1,0 мг, загальний профіль безпеки НЯ залишався незмінним у пацієнтів, які отримували високу підтримуючу дозу. <p>Гіпоглікемія</p> <ul style="list-style-type: none"> - У всіх групах лікування приблизно 20% випробовуваних повідомляли про один або більше епізодів із вираженим або підтвердженим симптоматично рівнями глюкози в крові. - Не було статистично значущих відмінностей між семаглутидом та плацебо щодо кількості епізодів або суб'єктів, які перенесли важкі або РГК-підтверджені симптоматичні епізоди гіпоглікемії, в т.ч. нічні епізоди. - Повідомлялося лише про кілька епізодів важкої гіпоглікемії (загалом 68), і вони були рівномірно розподілені між групами лікування. Усі випробувані одужали після важких епізодів. - Як правило, для всіх груп СС та/або інсулін були фоновими препаратами під час епізоду для більшості важких або РГК-підтверджених симптоматичних епізодів гіпоглікемії. <p>Зони безпеки особливої уваги</p> <p>Шлунково-кишкові розлади:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Показники ШКНЯ були вищими при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг та 1,0 мг, ніж у плацебо (81,2, 94,9 та 40,5 явищ на 100 ПРВ відповідно). НЯ, про які найчастіше ($\geq 5\%$ випробовуваних) повідомляли: «нудота», «діарея», «блювота», «запор», «диспепсія»,
--	---

«біль у верхній частині живота» та «біль у животі», більшість з яких були несерйозні та легкого або середнього ступеня тяжкості.

- Більшість явищ відбувалися протягом перших 3-4 місяців лікування, а медіана тривалості ШКНЯ «нудота», «діарея» та «блювота» становила від 2 до 7 днів у всіх 3 групах лікування (семаглутид 0,5 мг та 1,0 мг та плацебо).

Серцево-судинні розлади:

- Результати за всіма підтвердженими ЕАС СС явищами та СС НЯ, визначеними пошуком MedDRA, підтвердили висновки на основі аналізу часу до першого явища підтверджених ЕАС перших СС явищ

- У суб'єктів, які отримували семаглутид 0,5 мг та 1,0 мг, спостерігалось значне збільшення частоти пульсу від початкового рівня до кінця лікування порівняно з плацебо на 2,75 уд/хв [1,75; 3,75]^{95%} ді та 3,20 уд/хв [2,20; 4,21]^{95%} ді відповідно.

Панкреатит:

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

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

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

Гепатобіліарні розлади:

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

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

Новоутворення:

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

	<p>Відповідні пропорції становили 5,7% проти 4,2% для підтверджених ЕАС доброякісних новоутворень та 4,0% проти 4,2% для підтверджених ЕАС злоякісних новоутворень у групі семаглутиду та плацебо відповідно. Застосовані ретроспективні статистичні аналізи не показали явних відмінностей між групами семаглутиду та плацебо серед груп підтверджених ЕАС новоутворень.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Трохи більше випробовуваних мали підтвержені ЕАС новоутворення у групі семаглутиду 1,0 мг, ніж у групах семаглутиду 0,5 мг та плацебо. Цей отриманий результат узгоджується з новоутвореннями, виявленими в результаті пошуку MedDRA. - Більша частка пацієнтів з доброякісними новоутвореннями та частотою виникнення явищ із застосуванням семаглутиду 1,0 мг головним чином зумовлена колоректальними та шкірними новоутвореннями. - Найбільш частими злоякісними новоутвореннями були шкірні, захворювання репродуктивної системи у чоловіків, легені/ бронхи та колоректальні відділи із загальним розподілом підтверджених ЕАС злоякісних новоутворень у кількох місцях органів/тканин і не спостерігалися закономірності скупчення в межах певних ділянок органів - У дослідженні не повідомлялося про С-клітинний рак. - Не спостерігалося клінічно значущих змін у показниках кальцитоніну протягом усього періоду лікування в межах або між групами лікування. - Частка пацієнтів із новоутвореннями щитовидної залози, підшлункової залози та злоякісними колоректальними новоутвореннями, а також частота виникнення явищ були схожими у групах Семаглутиду та плацебо. - Більша частка пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, що спостерігалися при застосуванні семаглутиду 1,0 мг, в основному зумовлювались шкірою, хоча їх кількість невелика, і їх слід інтерпретувати з обережністю. - Застосовані ретроспективні статистичні аналізи не показали явних відмінностей у лікуванні в жодному із підтверджених ЕАС злоякісних новоутворень. <p>Порушення функції нирок:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Частка суб'єктів з НЯ та СНЯ гострої ниркової недостатності (широкий пошук за MedDRA) була схожою між семаглутидом 0,5 мг (8,0% та 2,1%) та плацебо (7,7% та 2,1%); порівняно з цими двома групами, частота прийому семаглутиду 1,0 мг (4,9% та 1,1%) була нижчою. Найбільш поширеним СНЯ була гостра ниркова недостатність, яка виникала рідше при застосуванні семаглутиду 1,0 мг, ніж семаглутиду 0,5 мг та плацебо - Лікування семаглутидом асоціювалось із початковим зниженням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), особливо у пацієнтів з нормальною функцією нирок або легким порушенням функції нирок на вихідному рівні. При застосуванні плацебо рШКФ знижувалась з більш постійною і вищою швидкістю, ніж при застосуванні семаглутиду протягом усього дослідження. На 104 тижні показник рШКФ значуще не відрізнявся між групами. <p>Антисемаглутидні антитіла:</p>
--	---

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

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 19

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Оземпик/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так Ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове випробування відкритого типу для вивчення абсорбції, метаболізму та екскреції міченого ³ H семаглутиду після одноразового застосування під шкіру у здорових пацієнтів чоловічої статі.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення	Дата початку: 4 лютого 2014 року Дата завершення: 28 квітня 2014 року

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

	протягом періоду максимум 63 дні після застосування препарату. Під час перебування пацієнтів у лікарні у них відбирали зразки крові, плазми крові, сечі та фекалій на аналіз. У сечі та фекаліях вимірювали швидкі частинки. Коли рівні радіоактивності у секретах сягали заданого кінцевого критерію в період з Дня 35 до Дня 56, відбір зразків у пацієнта закінчували і здійснювався завершальний візит.				
12. Основні критерії включення	Критерію участі у цьому випробуванні відповідали здорові чоловіки віком від 45 до 64 років (включаючи обидві границі цього діапазону) з індексом маси тіла (ІМТ) від 20 кг/м ² до 30 кг/м ² (включаючи обидві границі цього діапазону) без зловживання в минулому алкоголем або без вживання в минулому наркотиків/хімічних речовин (протягом періоду один рік перед скринінгом) або паління (протягом трьох місяців перед скринінгом). Пацієнтам не дозволялося застосовувати за рецептом або без рецепту лікаря системні або місцеві лікарські засоби (за винятком вітамінів, ацетилсаліцилової кислоти та парацетамолу) протягом трьох тижнів перед застосуванням препарату випробування. Пацієнти не повинні були бути донором крові чи плазми крові протягом останнього місяця, або донором > 100 мл крові чи плазми крові протягом трьох місяців перед скринінгом, або перенести операцію або мати травму, що призвела до втрати > 100 мл крові протягом трьох місяців перед скринінгом.				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препарат випробування	Концентрація	Серія номер	Дата закінчення терміну придатності	Шлях введення
	[³ H]-семаглутид	1,0 мг/мл	ZNV295EC	26 лютого 2014 року	Під шкіру
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	У цьому випробуванні з одною групою лікування препарат порівняння не застосовували.				
15. Супутня терапія	-				
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Концентрація головних метаболітів [³H]-семаглутиду в плазмі крові, сечі та у фекаліях. • Кількість (% введеної дози) пов'язаного з [³H]-семаглутидом матеріалу у сечі, фекаліях і повітрі, що видихається. • Концентрація пов'язаного з [³H]-семаглутидом матеріалу в плазмі крові та крові. • Концентрація семаглутиду в плазмі крові. 				
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища. • Результати фізичного обстеження. • Показники життєво важливих функцій. • Результати електрокардіографічного обстеження (ЕКГ). • Епізоди гіпоглікемії. 				

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

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

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

	<ul style="list-style-type: none">• Пов'язаний з [³H]-семаглютидом матеріал, головним чином, розподілявся у компартаменті плазми крові.• Фармакокінетичні характеристики семаглютиду були такими, як очікувалося.• Нові пов'язані з безпекою проблеми в ході цього дослідження не виявлені.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Генеральний Директор

Мороз Владислав Вадимович

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 20

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічне випробування дії багатократних доз, що вивчає діапазон, ескалацію та ефективність доз семаглутиду для перорального застосування у пацієнтів з діабетом 2 типу
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 02 грудня 2013 року Дата завершення: 11 грудня 2014 року

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

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

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

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

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

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

Популяція дослідження

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

Лікування

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

	<p>вводили один раз на тиждень у вигляді ін'єкцій з підтримуючою дозою 1,0 мг.</p> <p>Розподіл в групи лікування та засліплення</p> <p>Під час рандомізаційного візиту (візит 2) суб'єктів, що відповідали вимогам дослідження, було рандомізовано в 1 з 9 груп лікування. Рандомізацію проводили однаково, використовуючи інтерактивну систему голосового/веб зв'язку. Рандомізацію стратифікували відповідно до лікування метформіном під час скринінгу (так/ні). Суб'єкти дослідження та дослідники були засліплені щодо перорального лікування (семаглутидом та плацебо), тоді як лікування семаглутидом для п/ш застосування було відкритим.</p> <p>Моніторинг даних</p> <p>Спонсор відслідковував дослідження за допомогою відвідувань центрів проведення клінічного дослідження, телефонних дзвінків та регулярної перевірки індивідуальних реєстраційних форм з достатньою періодичністю, щоб перевірити наступне: реєстрацію суб'єктів дослідження, відповідність протоколу, повноту та точність введених даних в електронних індивідуальних реєстраційних формах шляхом перевірки на наявність первинних джерел звітності про лікарські засоби та реєстрації небажаних явищ (НЯ). Поточний нагляд за безпекою проводив внутрішній комітет з питань перорального прийому глюкагоноподібного пептиду-1 компанії «Ново Нордіск».</p> <p>Незалежний експертний комітет щодо зовнішніх явищ здійснював якісну або кількісну валідацію вибраних НЯ згідно з попередньо визначеними діагностичними критеріями. Валідація базувалася на перегляді заздалегідь визначених клінічних даних, що стосуються конкретного НЯ. Всі значення кальцитоніну ≥ 20 нг/л були подані до незалежного комітету з контролю щитовидної залози з урахуванням кальцитоніну разом із відповідними додатковими даними; моніторинговий комітет кальцитоніну надав дослідникам рекомендації щодо подальшого дослідження та лікування конкретного пацієнта. Далі всі електрокардіограми були оцінені централізовано.</p> <p>Проміжний аналіз</p> <p>Проміжного аналізу для цього дослідження не проводилось.</p>																				
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Чоловіки чи жінки, вік ≥ 18 років на момент підписання інформованої згоди <input type="checkbox"/> ІМТ (індекс маси тіла) вище або дорівнює 25 кг/м^2 і нижче або дорівнює 40 кг/м^2 <input type="checkbox"/> Суб'єкти дослідження з діагнозом Д2Т, які отримували дієту та фізичні вправи та/або які отримували стабільну дозу метформіну щонайменше 30 днів до скринінгу <input type="checkbox"/> HbA_{1c} 7,0–9,5% (53-80 ммоль/моль) (обидва включно) 																				
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваними лікарськими засобами, що використовувались у цьому випробуванні, були:</p> <table border="1" data-bbox="475 1758 1442 2018"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Доза</th> <th>Спосіб застосування</th> <th>Номер партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Семаглутид, 300 мг SNAC</td> <td rowspan="3">2,5 мг</td> <td rowspan="3">таблетка</td> <td>C2R1123</td> </tr> <tr> <td>C2R1053</td> </tr> <tr> <td>D2R1002</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Семаглутид, 300 мг SNAC</td> <td rowspan="3">5,0 мг</td> <td rowspan="3">таблетка</td> <td>C2R1054</td> </tr> <tr> <td>C2R1125</td> </tr> <tr> <td>C2R1109</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид, 300 мг SNAC</td> <td>10,0 мг</td> <td>таблетка</td> <td>C2R1110</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Доза	Спосіб застосування	Номер партії	Семаглутид, 300 мг SNAC	2,5 мг	таблетка	C2R1123	C2R1053	D2R1002	Семаглутид, 300 мг SNAC	5,0 мг	таблетка	C2R1054	C2R1125	C2R1109	Семаглутид, 300 мг SNAC	10,0 мг	таблетка	C2R1110
Досліджуваний препарат	Доза	Спосіб застосування	Номер партії																		
Семаглутид, 300 мг SNAC	2,5 мг	таблетка	C2R1123																		
			C2R1053																		
			D2R1002																		
Семаглутид, 300 мг SNAC	5,0 мг	таблетка	C2R1054																		
			C2R1125																		
			C2R1109																		
Семаглутид, 300 мг SNAC	10,0 мг	таблетка	C2R1110																		

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

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

	<p>Популяція для аналізу безпеки (ПАБ) – включає всіх рандомізованих суб'єктів дослідження, які отримали принаймні одну дозу рандомізованого семаглутиду (для перорального або підшкірного застосування) або плацебо. Суб'єкти дослідження з популяції для аналізу безпеки сприятимуть оцінці на основі їх фактичного лікування.</p> <p>З 632 рандомізованих суб'єктів дослідження 630 суб'єктів піддавались впливу досліджуваних препаратів та були включені як до популяції повного аналізу, так і до популяції для аналізу безпеки. Суб'єкти дослідження, які не піддавались впливу (1 у групі, яка приймала семаглутид для перорального застосування 10 мг, і 1 у групі, що отримувала семаглутид для підшкірного застосування у дозі 1,0 мг), були виключені з обох популяцій для аналізу; обидва були виключені через порушення протоколу.</p> <p>Статистичний аналіз</p> <p>Періоди спостережень</p> <p>У цьому дослідженні було визначено 3 періоди спостереження. 3 періодами спостереження були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Період спостереження у дослідженні (допоміжний період спостереження як для оцінки ефективності, так і для оцінки безпеки) <input type="checkbox"/> Період спостереження в ході лікування (первинний період спостереження для оцінки безпеки; цей період включав 5-тижневий період після останньої дози) <input type="checkbox"/> В ході лікування без препаратів резервної терапії (період первинного спостереження для оцінки ефективності) <p>Аналіз первинної кінцевої точки</p> <p>Первинна кінцева точка, зміна у HbA_{1c} від вихідного рівня до рівня періоду після 26 тижнів лікування, була проаналізована за стандартною змішаною моделлю для повторних вимірювань (далі розглядаються як стандартна MMRM). Модель включала лікування, країну та змінну стратифікації у якості фіксованих факторів та відповідне базове значення як коваріату. Усі фактори та коваріати були вкладені в рамках візиту. Модель передбачала неструктуровану матрицю коваріації в межах суб'єкта дослідження. Результати статистичного аналізу, як правило, були представлені двосторонніми довірчими інтервалами з рівнем довіри 95%, включаючи значення p для тесту на відсутність різниці між лікуваннями. Змінна стратифікації була визначена як дворівневий фактор лікування метформіном (так/ні). Для того, щоб підтвердити ефективність семаглутиду для перорального застосування без ризику інфляції помилки типу 1, було проведено початкове порівняння первинної кінцевої точки між а) пулом 2 лікувальних груп із використанням стандартних та швидких схем ескалації до кінцевої дози 40 мг і б) плацебо. Порівняння проводилось шляхом об'єднання</p>
--	---

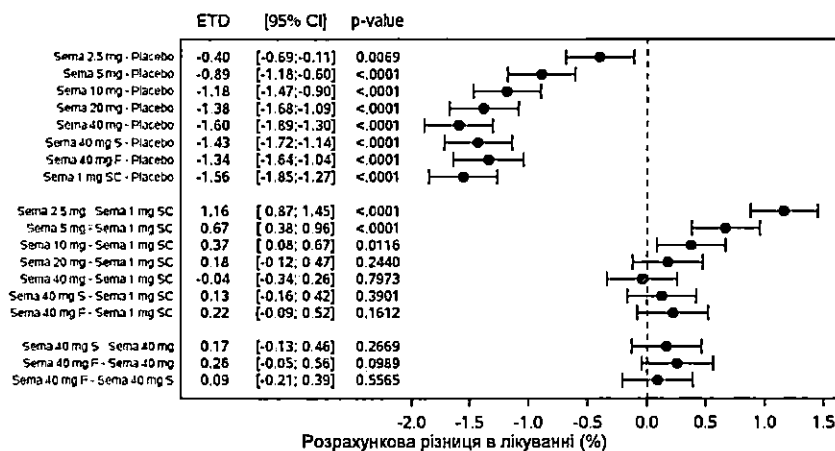
стандартної групи 40 мг та швидкої групи 40 мг, а потім оцінки різниці в лікуванні між цією об'єднаною групою та групою плацебо за стандартною моделлю MMRM. Заплановане порівняння між групами лікування включає наступні порівняння: а) між кожною із груп лікування семаглутидом для перорального застосування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

Аналіз вторинних кінцевих точок

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

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

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



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

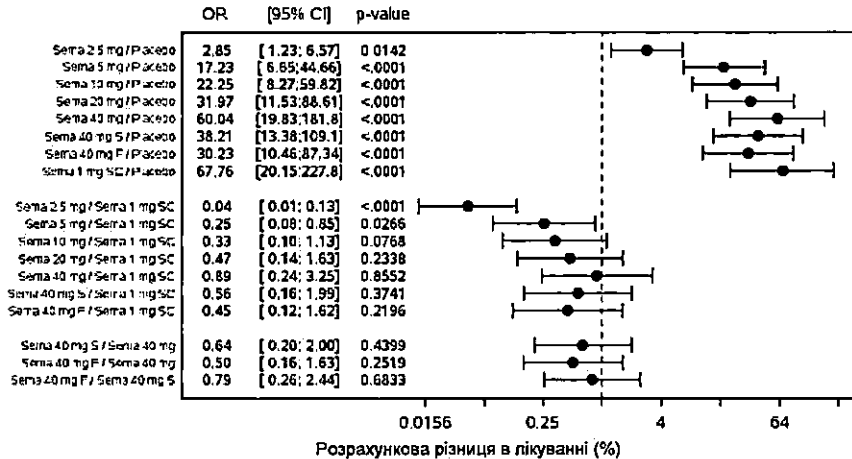
Вторинні кінцеві точки ефективності - додаткові параметри глікемічного контролю

Суб'єкти дослідження, які досягають цілі $HbA_{1c} < 7\%$ (53 ммоль/моль)

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

	Плацебо	Сема 2,5 мг	Сема 5 мг	Сема 10 мг	Сема 20 мг	Сема 40 мг	Сема 40 мг S N <5%	Сема 40 мг F N <5%	Сема 1,0 мг п/ш N (%)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Так	19 (27,54)	30 (44,12)	56 (81,16)	56 (83,58)	60 (85,71)	61 (89,71)	58 (86,57)	57 (87,69)	63 (92,66)
Ні	50 (72,46)	38 (55,88)	13 (18,84)	11 (16,42)	10 (14,29)	7 (10,29)	9 (13,43)	8 (12,31)	5 (7,33)

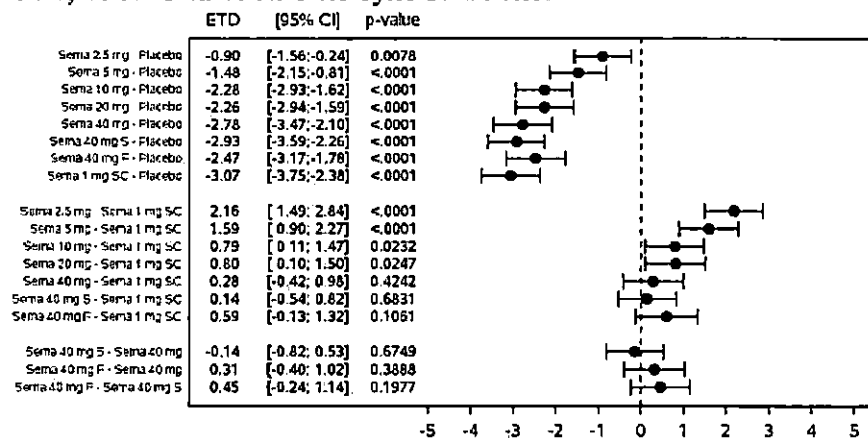
Розрахункові шанси для досягнення цілі $HbA_{1c} < 7\%$ через 26 тижнів були значно більшими при всіх дозах семаглутиду для перорального та семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг порівняно з плацебо. Якщо семаглутид для перорального застосування ≤ 5 мг, розрахункові шанси для досягнення цілі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



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

Рівень глюкози в плазмі натще

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



Розрахункова різниця в лікуванні (ммоль/л)

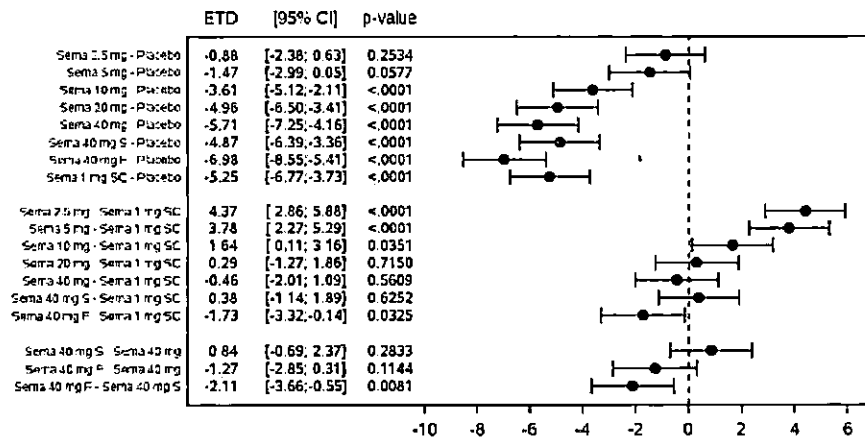
В ході лікування без даних резервної терапії. ETD: розрахункова різниця в лікуванні CI: Довірчий інтервал S: Повільне збільшення дози F: Швидке збільшення дози. ПШ: підшкірно Розрахункові різниці в лікуванні отримують із MMRM з урахуванням лікування, втрати, крайні та базового значення, всі згруповані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

C-пептид, інсулін та глюкагон натще

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

	<p>та глюкагону натще. Після 26 тижнів лікування не спостерігали значущих відмінностей між С-пептидом натще та інсуліном натще між семаглутидом для перорального застосування та плацебо. Щодо глюкагону натще, значуще більші зниження спостерігались при застосуванні семаглутиду для перорального застосування 20 мг, 40 мг та 40 мг F, ніж при плацебо. Значущих відмінностей між схемами збільшення дози 40 мг, 40 мг S та 40 мг F не було виявлено.</p> <p>Оцінка моделі гомеостазу - НОМА-IR та НОМА-В</p> <p>Розрахункове середнє значення НОМА-IR зменшилось у всіх групах лікування, де спостерігалось дозозалежне зниження із семаглутидом для перорального застосування. Розрахункові зниження рівня НОМА-IR було статистично значуще більшим при пероральному застосуванні семаглутиду ≥ 10 мг та п/ш застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з плацебо; не виявлено відмінностей між семаглутидом для перорального застосування ≤ 5 мг та плацебо. Істотних відмінностей між схемами збільшення дози 40 мг, 40 мг S та 40 мг F не було виявлено.</p> <p>Розрахункове середнє значення НОМА-В збільшилось у всіх групах семаглутиду (для перорального та підшкірного застосування), де спостерігалось дозозалежне збільшення з семаглутидом для перорального застосування. Розрахункове збільшення було статистично значуще більшим за всі дози семаглутиду для перорального застосування та семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг, ніж із плацебо. При застосуванні семаглутиду для перорального застосування 40 мг S, розрахункове збільшення було значуще більшим, ніж при застосуванні 40 мг F. Істотних відмінностей між іншими схемами збільшення дози не виявлено.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності - ліпіди натще та результат лікування за оцінкою пацієнта</p> <p>Ліпідні профілі натще</p> <p>Загалом, зменшення розрахункового середнього загального рівня холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПДНЩ, тригліцеридів та вільних жирних кислот, а також збільшення рівня ЛПВЩ спостерігалось при прийомі семаглутиду для перорального застосування через 26 тижнів лікування; однак, за невеликими винятками, не спостерігалось статистично значущих відмінностей між семаглутидом для перорального застосування та плацебо або між семаглутид для підшкірного застосування 1,0 мг та плацебо. Значущих відмінностей між схемами збільшення дози 40 мг, 40 мг S та 40 мг F не було виявлено.</p> <p>Результат лікування за оцінкою пацієнта</p> <p>Щодо «загального фізичного балу» та «загального психічного балу» статистично значущих відмінностей між будь-якими групами лікування не виявлено.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності - маса тіла, окружність талії та індекс маси тіла</p> <p>Маса тіла (кг)</p> <p>Протягом усього дослідження спостерігалось дозозалежне зменшення розрахункової середньої маси тіла при застосуванні перорального семаглутиду. На 26 тижні втрата ваги становила від -2,06 кг з семаглутидом для перорального застосування 2,5 мг до -8,16 кг із семаглутидом для перорального застосування 40 мг F (втрата ваги, скоригована плацебо, становила від -0,88 кг до -6,98 кг). Втрата ваги</p>
--	--

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

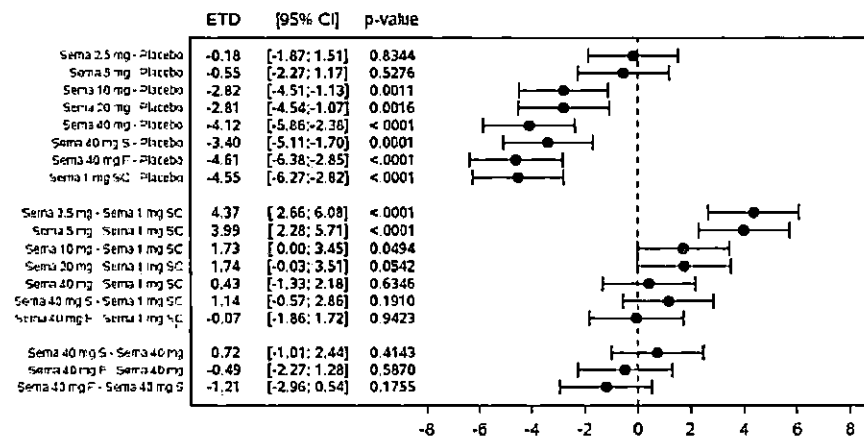


Розрахункова різниця в лікуванні (кг)

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

Обхват талії

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



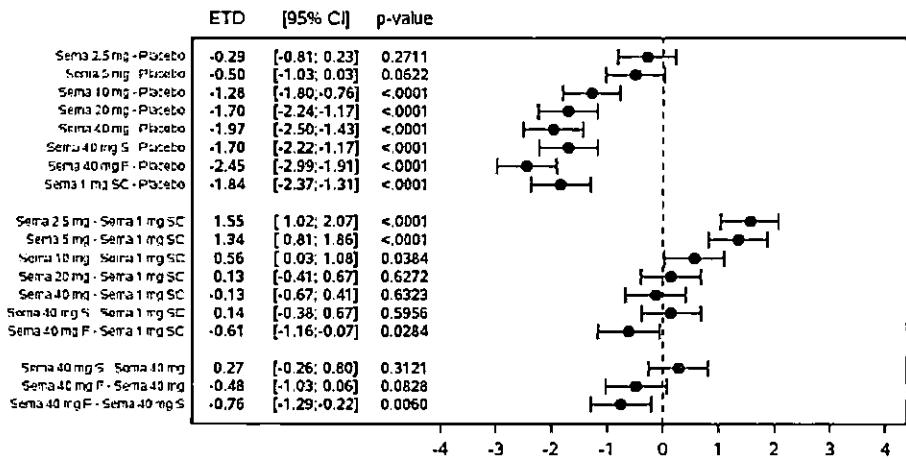
Розрахункова різниця в лікуванні (см)

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

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

Індекс маси тіла

Зміни ІМТ відповідали змінам маси тіла. Протягом усього дослідження спостерігалось дозозалежне зниження середнього ІМТ при пероральному застосуванні семаглутиду. На 26 тижні зниження ІМТ становило від -0,70 кг/м² у групі семаглутиду для перорального застосування 2,5 мг до -2,86 кг/м² у групі семаглутиду для перорального застосування 40 мг F (зниження, скориговане плацебо, коливалось від -0,29 кг/м² до 2,45 кг/м²). Зниження ІМТ після 26 тижнів лікування було статистично значуще більшим у групі семаглутиду для перорального застосування ≥ 10 мг та у групі семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг порівняно з плацебо; значущих відмінностей між семаглутидом для перорального застосування ≤ 5 мг та плацебо не виявлено. У групі семаглутиду для перорального застосування 40 мг F розрахункове зниження ІМТ було значуще більшим, ніж при застосуванні 40 мг S. Значущих відмінностей між іншими схемами збільшення дози не виявлено.



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

21. Результати безпеки

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

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

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

Медичні явища, що представляють особливий інтерес:

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

<p>застосування 10 мг і 1 у групі семаглутиду для перорального застосування 40 мг S); Два явища були такими, які виникали не під час лікування (обидва у групі семаглутиду для перорального застосування 40 мг S).</p> <p>Новоутворення: Три новоутворення, про які повідомили 3 пацієнти, були підтверджені ЕАС; 1 явище у групі семаглутиду для перорального застосування 10 мг (базаліома), 1 явище у групі семаглутиду для перорального застосування 40 мг F (аденома шлунково-кишкового тракту) і 1 явище у групі семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг (кератоакантома). Усі підтверджені явища були такими, що виникли в період лікування.</p> <p>Панкреатит: ЕАС підтвердив три випадки панкреатиту у 3 пацієнтів; 1 явище у групі семаглутиду для перорального застосування 20 мг, 1 явище у групі семаглутиду для перорального застосування 40 мг і 1 явище у групі семаглутиду для підшкірного застосування 1,0 мг. Усі 3 підтверджені явища виникли в період лікування.</p> <p>Захворювання щитовидної залози (якщо потрібна була тиреоїдектомія): Жодне з явищ захворювання щитовидної залози не підтверджено ЕАС.</p> <p>Гіпоглікемічні епізоди: Кількість пацієнтів з епізодами гіпоглікемії та кількість епізодів були низькими у всіх групах лікування, і більшість епізодів були «задокументованими симптоматичними» або «безсимптомними». Важких епізодів гіпоглікемії (за класифікацією Американської діабетичної асоціації [ADA]) або підтверджених рівнем глюкози в крові симптоматичних епізодів гіпоглікемії (біохімічно підтверджених значенням глюкози $<3,1$ ммоль/л [56 мг/дл] із симптомами, що відповідають гіпоглікемії) було небагато і подібним чином розподілених між групами лікування: 1–3 особи (1–6 епізодів) з семаглутидом для перорального застосування, 2 особи (3 епізоди) з плацебо та 4 особи (4 епізоди) із семаглутидом для підшкірного застосування 1,0 мг.</p> <p>Лабораторні показники: Підвищення рівнів ліпази та амілази спостерігалися при прийомі всередину семаглутиду; збільшення ліпази було значно більшим при застосуванні семаглутиду для перорального застосування у дозі 10 мг, 40 мг, 40 мг S та 40 мг F, ніж при плацебо. Така ж картина спостерігалась і для амілази; однак збільшення не було настільки вираженим, як з ліпазою. Щодо амілази, підвищення було значно більшим у групах семаглутиду для перорального застосування 40 мг S та 40 мг F, ніж у групі плацебо. Збільшення рівнів ліпази та амілази не показало значущих відмінностей між семаглутидом для перорального застосування ≥ 5 мг та семаглутидом для підшкірного застосування 1,0 мг. Визначених відмінностей між іншими групами лікування за іншими параметрами біохімії та гематології не виявлено.</p> <p>Антитіла: Під час випробування у 9 пацієнтів, які отримували семаглутид для перорального застосування 2,5 мг, 5 мг, 10 мг та 20 мг, спостерігались антисемаглутидні антитіла. Рівні антисемаглутидних антитіл для позитивних зразків були низькими, і явного відношення до лікування не було. Жоден зразок не мав нейтралізуючої дії <i>in vitro</i> на семаглутид. Чотири зразки перехресно реагували з ендогенним глюкагоноподібним пептидом-1 (GLP-1), але жоден з них не мав нейтралізуючого ефекту <i>in vitro</i> на GLP-1.</p> <p>Основні показники стану організму: Значне підвищення пульсу спостерігалося при застосуванні семаглутиду для перорального</p>
--

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

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 21

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпік/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, перехресне, одноцентрове дослідження з однією послідовністю, що вивчає вплив семаглутиду на фармакокінетику та фармакодинаміку варфарину та фармакокінетику метформіну у здорових добровольців.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 17 грудня 2013 року Дата завершення: 28 серпня 2014 року
8. Країни, де проводилося	Німеччина

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	<p>Для включення до дослідження було заплановано вибірку з 24 здорових добровольців, при цьому принаймні 8 суб'єктів дослідження тієї самої статі завершили випробування. Загалом було обстежено 49 суб'єктів дослідження, з яких 25 не пройшли скринінг, а 24 були піддані щонайменше 1 дозі досліджуваного препарату. Найбільш поширеними причинами непроходження скринінгу були лабораторні показники безпеки поза розширеними лабораторними діапазонами (32% випробовуваних) та куріння (16%). 23 суб'єкта дослідження завершили випробування, а 1 суб'єкт дослідження був виключений (через відкликання інформованої згоди суб'єктом дослідження). Усі учасники, які піддавались впливу препарату були включені до популяції для аналізу безпеки, тоді як 1 пацієнт, який не дотримувався лікування, був виключений із популяції повного аналізу (ППА).</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: - Дослідити, чи змінює семаглутид 1,0 мг у рівноважному стані рівноважний вплив метформіну та вплив одноразової дози варфарину</p> <p>Вторинні цілі: - Дослідити, чи змінює семаглутид 1,0 мг у рівноважному стані інші фармакокінетичні (ФК) параметри метформіну та варфарину - Дослідити, чи семаглутид змінює реакцію міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) на варфарин - Оцінити безпеку та переносимість семаглутиду з та без метформіну та варфарину</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите, перехресне, одноцентрове дослідження з однією послідовністю, що вивчало вплив семаглутиду в рівноважному стані на ФК метформіну та ФК та фармакодинаміку (ФД) варфарину у здорових суб'єктів дослідження. Оцінку взаємодії проводили до впливу семаглутиду, а згодом – при рівноважному стані семаглутиду 1,0 мг. Метформін давали у вигляді однієї таблетки (Глюкофаж®, 500 мг), яку слід було приймати двічі на день протягом двох періодів (період вільний від семаглутиду та період рівноважного стану семаглутиду), кожний період тривав 3,5 дні. Варфарин давали у вигляді одноразової дози (Кумадин®, 25 мг, розподілених у вигляді 5 таблеток по 5 мг; із передбачуваним співвідношенням 50% S-варфарину та 50% R-варфарину) двічі (період вільний від семаглутиду та період рівноважного стану семаглутиду). Семаглутид вводили один раз на тиждень у вигляді підшкірних ін'єкцій протягом загального періоду 14 тижнів (включаючи збільшення дози).</p> <p>Випробування було розділено на наступні періоди: - Скринінг для оцінки допустимості суб'єктів для включення у випробування (7–28 днів до першого застосування препарату) - Період, вільний від семаглутиду: 3,5 дні застосування дози метформіну перед ФК відбором проби метформіну протягом 30 годин. Одноразова доза варфарину перед ФК та ФД відбором проб варфарину протягом 168 годин - Підвищення дози семаглутиду та підтримуюча доза: 8-тижневий режим нарощування дози з 4-тижневим дозуванням на кожному з рівнів дози 0,25 мг та 0,50 мг семаглутиду та 6 тижнів при підтримуючій дозі 1,0 мг семаглутиду</p>

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

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

	<p>через задокументоване недотримання лікування семаглутидом в домашніх умовах та самостійно викликану блювоту незабаром після дозування варфарину у передбачуваному рівноважному стані семаглутиду 1,0 мг.</p> <p>- Популяція для аналізу безпеки включала усіх суб'єктів дослідження, які зазнали принаймні однієї дози досліджуваного препарату. Суб'єкти дослідження в аналізі безпеки, внесли свій внесок до оцінювання в якості тих «які отримали лікування». Жоден суб'єкт не був виключений з популяції для аналізу безпеки.</p> <p>Аналіз кінцевих точок Фк та ФД базувався на ППА. Аналіз кінцевих точок безпеки базувався на популяції для аналізу безпеки.</p> <p>Первинні кінцеві точки</p> <p>Первинні кінцеві точки для метформіну ($AUC_{t, мет}$), S-варфарин ($AUC_{0-168 \text{ годин}, S-вар}$) та R-варфарин ($AUC_{0-168 \text{ годин}, R-вар}$) були отримані з відповідних кривих концентрація-час, перш ніж суб'єктів дослідження лікували семаглутидом та коли суб'єктів дослідження лікували семаглутидом 1,0 мг та розраховували із застосуванням стандартних безмодельних, некомпартментних методів із використанням лінійного трапецієподібного методу на спостережувані концентрації з використанням фактичних часових точок. AUC аналізували за допомогою лінійних нормальних моделей на основі логарифмічно трансформованих значень. Моделі включали фіксовані ефекти впливу семаглутиду (з або без) та суб'єкт дослідження. Розрахункові різниці в методах лікування (період рівноважного стану семаглутиду/ період вільний від семаглутиду) були перетворені назад до початкової шкали та представлені у вигляді співвідношень із 90% ДІ. У протоколі було зазначено, що клінічно значущого впливу на AUC одночасного прийому метформіну або варфарину та семаглутиду не було, якщо співвідношення AUC падали в межах 90% довірчих інтервалів (ДІ) [0,80; 1,25].</p> <p>Вторинні кінцеві точки: кінцеві точки ФК</p> <p>Ключові підтримуючі кінцеві точки для метформіну ($C_{max, мет}$), S-варфарину ($C_{max, S-вар}$) та R-варфарину ($C_{max, R-вар}$) були узагальнені за допомогою описової статистики. Крім того, 90% ДІ для розрахункових співвідношень C_{max} (період рівноважного стану семаглутиду/ період вільний від семаглутиду) метформіну, S-варфарину та R-варфарину оцінювали щодо інтервалу «відсутності ефекту» так само, як і первинні кінцеві точки.</p> <p>Вторинні кінцеві точки: кінцеві точки ФД</p> <p>Ключові підтримуючі кінцеві точки для МНВ ($iAUC_{МНВ, 0-168 \text{ годин}}$) були узагальнені з використанням описової статистики. Крім того, $iAUC_{МНВ, 0-168 \text{ годин}}$ аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі на основі логарифмічно трансформованих значень. Модель включала фіксовані ефекти впливу семаглутиду (з або без) та суб'єкт</p>
--	---

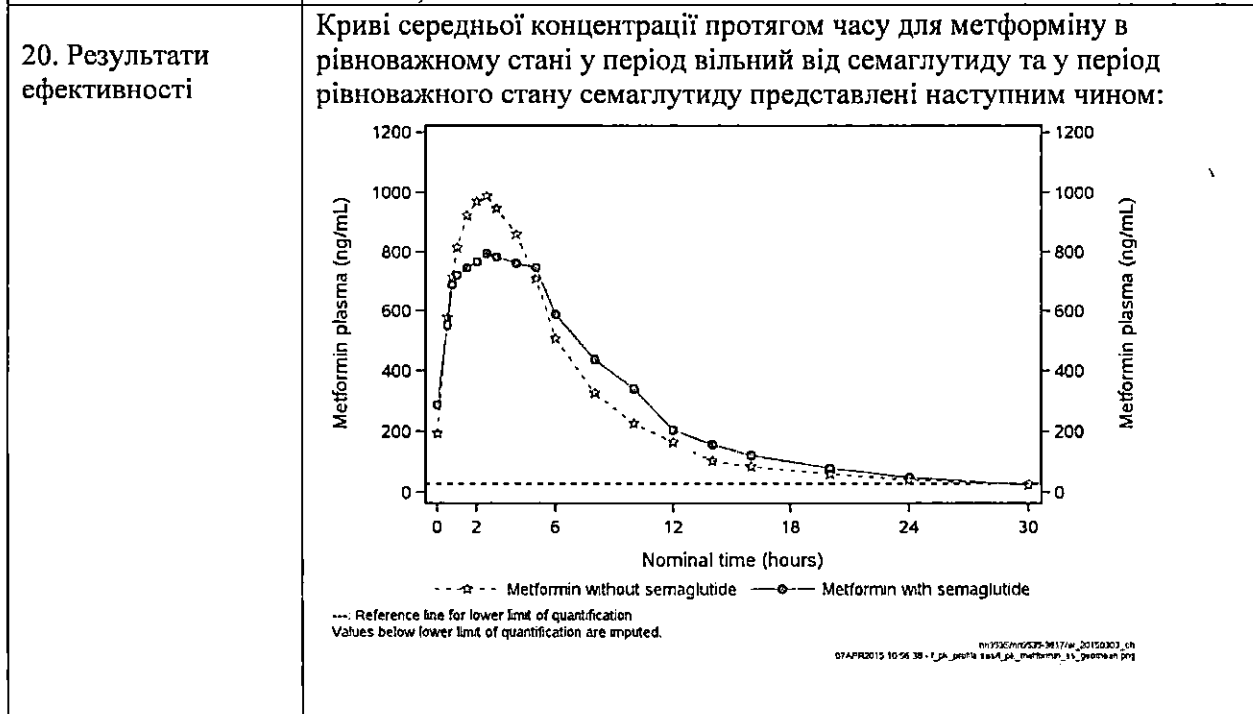
дослідження. Оцінювали середню різницю у терапії реакції варфарину при впливі семаглутиду у порівнянні з реакцією варфарину без впливу семаглутиду. Розрахункова різниця в методах лікування (період рівноважного стану семаглутиду/ період вільний від семаглутиду) була перетворена назад до початкової шкали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

Вторинні кінцеві точки: Кінцеві точки безпеки

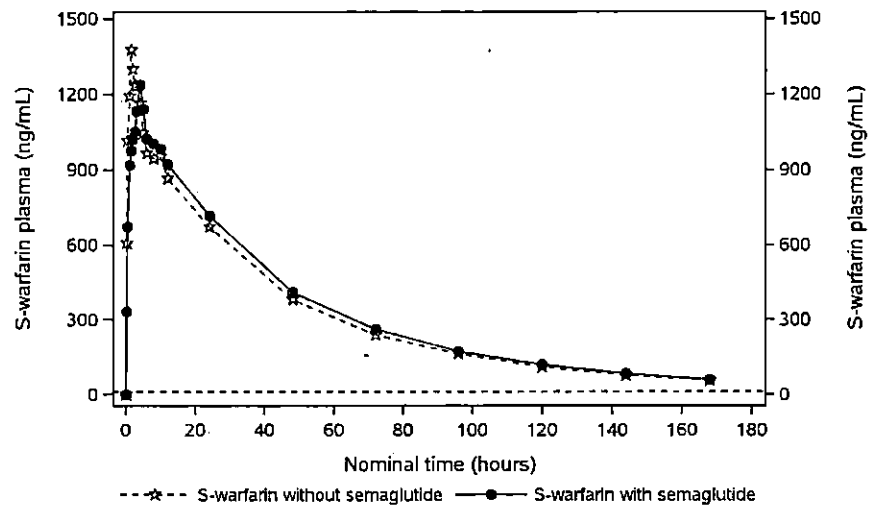
Усі кінцеві точки безпеки оцінювались за допомогою підсумкової статистики. Всі НЯ були перераховані за суб'єктами дослідження, використовуючи клас систем органів MedDRA (КСО) та бажаний термін MedDRA (БТ). Усі НЯ, які виникали при лікуванні (НЯВЛ), були узагальнені в описовому порядку за частотою, MedDRA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

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

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

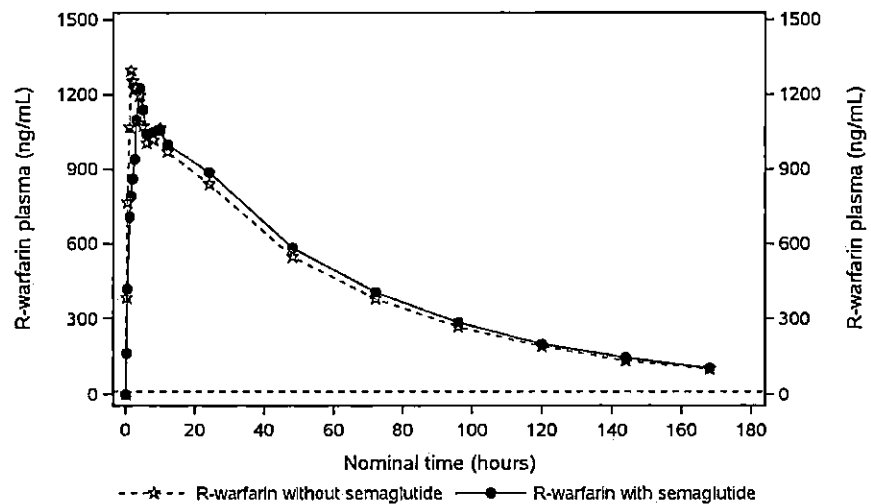


Криві середньої концентрації за часом для S-варфарину та R-варфарину після одноразового прийому в рівноважному стані у період вільний від семаглутиду та у період рівноважного стану семаглутиду представлені наступним чином:



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

n025/m0235-3917/w_20150303_ch
07APR2015:10:56:41 - 1_pk_profile_sas7_pk_warfarin_04_01.m01.phg



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

n025/m0235-3917/w_20150303_ch
07APR2015:10:56:44 - 1_pk_profile_sas7_pk_warfarin_04_01.m01.phg

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

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

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

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

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

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

	<p>- При поєднанні семаглутиду з метформіном або варфарином не спостерігалось нових проблем безпеки порівняно з одноразовим застосуванням препарату</p> <p>- Не рекомендується коригувати дозу метформіну та варфарину при одночасному застосуванні із семаглутидом</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



Мороз Владислав Вадимович

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ

про клінічне випробування № 22

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

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

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

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

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

семаглютидом становило 0,95]. "Відсутність ефекту" констатувалася, якщо 90% довірчий інтервал (ДІ) для відповідного співвідношення повністю знаходився в межах діапазону біоеквівалентності (0,80; 1,25). Статистичну потужність розраховували за допомогою двох односторонніх t-тестів на 5% рівні значущості та діапазону біоеквівалентності $[\log(0,80), \log(1,25)]$. Аналіз здійснювали за допомогою лінійних моделей за логарифмами показників.

Визначення вибірок для аналізу.

В протоколі були визначені такі вибірки для аналізу:

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

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

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

Первинні кінцеві точки.

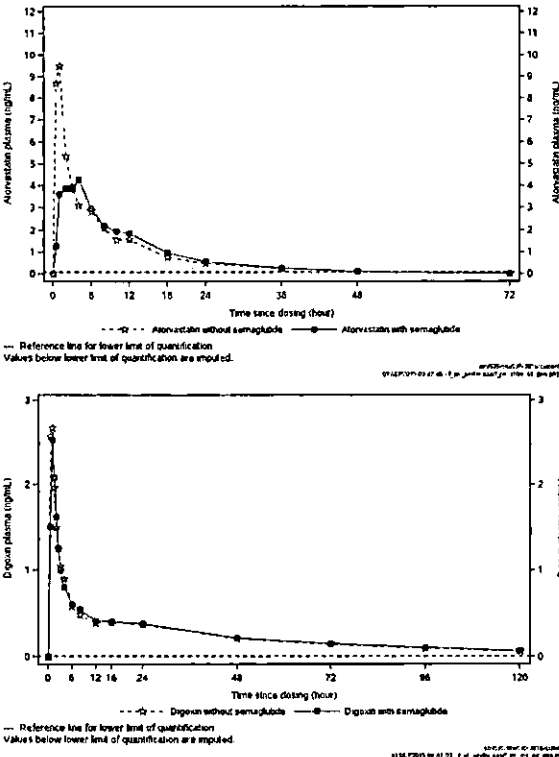
Показники AUC були отримані з кривих залежності концентрації від часу перед тим, як пацієнти отримували семаглютид, та коли вони отримували п'яту і шосту дозу 1,0 мг семаглютиду, і вони були розраховані стандартними некомпартаментними методами без моделей за допомогою лінійного методу трапецій за зареєстрованими концентраціями із застосуванням фактичних точок часу. Показники AUC аналізували шляхом використання лінійних нормальних моделей із застосуванням логарифмів даних. Ці моделі в якості фіксованих ефектів включали експозицію до семаглютиду (її наявність чи відсутність) та ознаку пацієнта. Розраховані показники різниці між варіантами лікування переводили назад у первісну шкалу і представляли у вигляді співвідношень з 90% ДІ. Діапазон (0,80; 1,25) вважали як такий, при якому "ефект відсутній". Це означало, що якщо 90% ДІ співвідношення для аторвастатину чи дигоксину знаходилося в межах цього діапазону, то робили висновок, що одночасне застосування відповідно аторвастатину чи дигоксину з семаглютидом не впливає клінічно важливим чином на AUC.

Вторинні кінцеві точки: кінцеві точки ФК.

Ключову вторинну допоміжну кінцеву точку ФК аторвастатину ($C_{max,atorv,SD}$) отримували з кривих залежності концентрації аторвастатину в плазмі крові від часу (протягом періоду 0-72 годин) після введення одноразової дози аторвастатину без застосування семаглутиду та з його застосуванням в дозі 1,0 мг у рівноважному стані. Ключову вторинну допоміжну кінцеву точку ФК дигоксину ($C_{max,digox,SD}$) отримували з кривих залежності концентрації дигоксину в плазмі крові від часу (протягом періоду 0-120 годин) після введення одноразової дози дигоксину без застосування семаглутиду та з його застосуванням в дозі 1,0 мг у рівноважному стані. Ключові вторинні допоміжні кінцеві точки ФК семаглутиду ($AUC_{t,sema,SS}$, $C_{max,sema,SS}$) через 14 тижнів лікування отримували з кривих залежності концентрації семаглутиду від часу протягом періоду 0-168 годин після останнього застосування семаглутиду в дозі 1,0 мг. Всі зазначені вище кінцеві точки ФК викладалися за допомогою описової статистики.

Вторинні кінцеві точки: кінцеві точки щодо безпеки.

Всі кінцеві точки щодо безпеки оцінювали шляхом зведеної статистики. Всі небажані явища (НЯ) були зазначені за пацієнтами, за класами систем та органів (КСО) Медичного словника термінології для регуляторної діяльності (англ. "Medical Dictionary for Regulatory Activities", скор. "MedDRA") та за термінами переважного застосування (англ. "Preferred Term", скор. "PT") MedDRA. Всі НЯВЛ (небажані явища, що виникають внаслідок застосування лікарського засобу) були викладені шляхом описової статистики за частотою, КСО MedDRA, PT MedDRA, ступенем тяжкості та зв'язком з препаратами випробування. Описова статистика включала абсолютну кількість та відсоток пацієнтів, у яких виникали НЯ, та кількість випадків таких явищ. Спричинені лікуванням епізоди гіпоглікемії були представлені у показниках абсолютної кількості пацієнтів, у яких виникло принаймні одне явище, відсотка пацієнтів, у яких виникло принаймні одне явище, та кількості випадків. Результати дослідження параметрів гематології, біохімії (включаючи амілазу та ліпазу), рівня кальцитоніну, параметрів аналізу сечі, частоти серцевих скорочень (пульс), САТ та ДАТ, температури тіла, рівня глюкози в плазмі крові натщесерце, маси тіла і результатів ЕКГ-обстеження були викладені за допомогою описової статистики. Результати фізичного обстеження були підсумовані, а відхилення від норми були зареєстровані. Крім того, таким же чином були узагальнені зміни від показників перед початком лікування. Для кожного параметру були побудовані діаграми повздовжніх даних від скринінгу до візиту завершального обстеження. Результати оцінки щодо антитіл до семаглутиду були класифіковані як позитивні/негативні та представлені у переліку.

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Із загалу 31 пацієнта, які отримували лікування, було 16 жінок (51,6%) та 15 чоловіків (48,4%). Всі пацієнти були білими і жодний з них не був іспанського або латиноамериканського походження. Середній вік пацієнтів становив 45 років, середній індекс маси тіла (ІМТ) – 25,2 кг/м², а середній рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) – 5,1%.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Нижче представлені криві залежності середньої концентрації від часу для аторвастатину і дигоксину після одноразового застосування дози при одночасному введенні із семаглутидом 1,0 мг у рівноважному стані та при окремому застосуванні:</p>  <p>Atorvastatin plasma (ng/mL) – концентрація аторвастатину в плазмі крові (нг/мл); Time since dosing (hour) – час після застосування дози (години); Atorvastatin without semaglutide – аторвастатин без семаглутиду; Atorvastatin with semaglutide – аторвастатин з семаглутидом; Reference line for lower limit of quantification – референтна лінія нижньої границі кількісного визначення; Values below lower limit of quantification are imputed – показники нижче нижчої границі кількісного визначення є теоретичними; Digoxin – дигоксин.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для аторвастатину після застосування одноразової дози відповідність критерію "відсутність ефекту" спостерігалася при експозиції (AUC) при одночасному застосуванні із семаглутидом 1,0 мг у рівноважному стані. Розраховане співвідношення показників (застосування аторвастатину одночасно із семаглутидом у порівнянні з окремим застосуванням аторвастатину) та відповідний ДІ були такими: <ul style="list-style-type: none"> – співвідношення AUC при різних варіантах лікування: 1,02 [0,93; 1,12]^{90%}д. • Для аторвастатину максимальна концентрація (C_{max}) була нижчою

	<p>на 38% при одночасному застосуванні із семаглутидом 1,0 мг у рівноважному стані, ніж при окремому застосуванні. Розраховане співвідношення показників (застосування аторвастатину одночасно із семаглутидом у порівнянні з окремим застосуванням аторвастатину) та відповідний ДІ були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> – співвідношення C_{max} при різних варіантах лікування: 0,62 [0,47; 0,82]_{90%ДІ}. • Для дигоксину після застосування одноразової дози відповідність критерію "відсутність ефекту" спостерігалася при експозиції (AUC) при одночасному застосуванні із семаглутидом 1,0 мг у рівноважному стані. Розраховане співвідношення показників (застосування дигоксину одночасно із семаглутидом 1,0 мг у рівноважному стані у порівнянні з окремим застосуванням дигоксину) та відповідний ДІ були такими: <ul style="list-style-type: none"> – співвідношення AUC при різних варіантах лікування: 1,02 [0,97; 1,08]_{90%ДІ}. - Для дигоксину максимальна концентрація (C_{max}) при його одночасному застосуванні з семаглутидом 1,0 мг у рівноважному стані була схожою із показником, отриманим при його окремому застосуванні. Розраховане співвідношення показників (застосування дигоксину одночасно з семаглутидом 1,0 мг у рівноважному стані у порівнянні з окремим застосуванням дигоксину) та відповідний ДІ були такими: <ul style="list-style-type: none"> – співвідношення C_{max} при різних варіантах лікування: 0,93 [0,84; 1,03]_{90%ДІ}. • Для семаглутиду площа під кривою (середнє геометричне) становила 7020 нмоль*год./л, а максимальна концентрація (середнє геометричне) – 48,6 нмоль/л. Це узгоджувалося з тими результатами, що були отримані у попередньому спостереженні.
21. Результати безпеки	<p>Нижче наведені висновки стосовно безпеки, що були зроблені, виходячи з отриманих в ході цього випробування даних щодо безпеки.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нові проблеми з безпеки, пов'язані із застосуванням п/ш семаглутиду 1,0 мг, не виявлені. • Про випадки смерті, СНЯ або MESI (скор. від англ. "Medical Events of Special Interest" – випадок, особливо важливий з медичної точки зору) не повідомлялося. • В цілому, 4 пацієнти вийшли з випробування через виникнення у них НЯ: 2 пацієнти – протягом періодів окремого застосування аторвастатину та 2 пацієнти – протягом періодів окремого застосування семаглутиду. В трьох з чотирьох випадків пацієнти видужали. Випадок, коли пацієнт не видужав, стосувався перелому гомілковостопного суглобу і трапився в період окремого застосування аторвастатину. • У 28 з 31 (90%) пацієнта було зареєстровано загалом 271 НЯВЛ, 223 з яких виникли протягом періоду окремого застосування семаглутиду (які розподілилися вздовж періоду тривалістю 86 днів), а 16 та 9 явищ – протягом періодів застосування відповідно аторвастатину і дигоксину одночасно з семаглутидом (кожне розподілилося вздовж періоду тривалістю 7 днів). • Найчастішими НЯ були порушення з боку ШКТ (147 випадків у 22 пацієнтів, 71% пацієнтів), найчастішими випадками були явища

	<p>за РТ "нудота", "блювання" та "діарея". Із загалу 73 випадків нудоти 64 випадки були зареєстровані у 18 пацієнтів протягом періоду окремого застосування семаглютиду, 3 випадки у двох пацієнтів – при одночасному застосуванні аторвастатину з семаглютидом і дигоксину з семаглютидом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Більшість випадків, зареєстрованих протягом періоду окремого застосування семаглютиду, були легкого ступеня тяжкості (171 випадок), деякі були помірною ступеня тяжкості (51 випадок) та 1 випадок був тяжкої форми (нудота). Коли аторвастатин застосовували разом з семаглютидом, 15 зареєстрованих явищ були легкого, один – помірною ступеня тяжкості та жодне явище не було тяжким. При одночасному застосуванні дигоксину з семаглютидом 7 зареєстрованих явищ були легкими, один – помірною ступеня тяжкості та один – тяжким ("діарея"). • Тяжкі епізоди симптоматичної гіпоглікемії, підтверджені результатами аналізу рівнів глюкози в крові, не зареєстровані. Із трьох епізодів, зареєстрованих протягом періоду застосування семаглютиду, один епізод був безсимптомним [рівень ГК (глюкоза в крові): 3,9 ммоль/л], тоді як решта епізодів були вірогідно симптоматичними, не підтвердженими вимірюванням рівня ГК. • Середня маса тіла зменшилася від показника перед початком і до кінця лікування на 6,1 кг. • Спостерігалось середнє підвищення частоти пульсу на 1,0 удар за хвилину від показника перед початком і до кінця лікування. При окремому застосуванні аторвастатин не спричиняв суттєвого впливу на пульс, проте при його одночасному застосуванні із семаглютидом спостерігалось посилення пульсу. Послаблення пульсу спостерігалось після застосування дигоксину як окремо, так і разом із семаглютидом. • За результатами клінічного лабораторного аналізу (включаючи аналіз вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну), фізичного обстеження, аналізу сечі та гематологічних параметрів, клінічно важливі результати щодо безпеки не виявлені. • Утворення антитіл до семаглютиду не спостерігалось в жодного з пацієнтів.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Експозиція до семаглютиду у рівноважному стані не призводила до зміни загальної експозиції до аторвастатину або дигоксину. • Експозиція до семаглютиду у рівноважному стані не призводила до зміни максимальної концентрації дигоксину. Максимальна концентрація аторвастатину зменшувалася на 38% при одночасному застосуванні із семаглютидом у рівноважному стані, однак позаяк загальна експозиція залишалася незмінною, це зменшення було визнане клінічно неважливим. • Нові питання щодо безпеки або переносимості семаглютиду при його застосуванні окремо або одночасно з аторвастатином чи дигоксином не виявлені. • При одночасному застосуванні аторвастатину і дигоксину з семаглютидом корекція їх дози не потрібна.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор

(підпис)
Мороз Владислав Валдимович



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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 23

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпик/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордиск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордиск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите перехресне одноцентрове дослідження з однією послідовністю, що вивчає вплив семаглутиду на фармакокінетику етинілестрадіолу та левоноргестрелу у комбінованому препараті для пероральної контрацепції після прийому багаторазових доз семаглутиду у пацієнтів із діабетом 2 типу.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	3 25 березня 2011 року по 19 січня 2012 року
8. Країни, де проводилося	Німеччина

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

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

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

- Вторинний фармакокінетичний та фармакодинамічний аналіз

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

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

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

- Аналізи безпеки

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

	<p>- Ретроспективний аналіз</p> <p>- В якості додаткового ретроспективного аналізу було вирішено дослідити ефект зміни в масі тіла під час лікування на первинні кінцеві точки.</p>																													
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>43 жінки, які піддавалися випробуванню, були представниками білої раси і мали середній вік 62,6 років (від 47 до 73). Середній зріст становив 1,62 м (діапазон: 1,55-1,76), середня вага - 77,5 кг (діапазон: 58-96,8), середній ІМТ - 29,4 кг/м² (діапазон: 22-34,7). Середня тривалість діабету становила 9,1 років, середній рівень HbA_{1c} становив 7,3%, а середній рівень глюкози в плазмі крові становив 7,8 ммоль/л.</p>																													
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Криві середньої концентрації в залежності від часу для ЛН та ЕЕ у період, вільний від семаглутиду (ОК ФК 1) та у період рівноважного стану семаглутиду (ОК ФК 2) представлені наступним чином</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="502 728 885 974"> </div> <div data-bbox="933 728 1348 974"> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div data-bbox="502 1019 917 1075"> <p>Mean Plot of Ethinylestradiol Concentration Time Profile 0-24h, Linear Scale - Full Analysis Set</p> </div> <div data-bbox="981 1019 1396 1075"> <p>Mean Plot of Levonorgestrel Concentration Time Profile 0-24h, Linear scale - Full Analysis Set</p> </div> </div> <p>ПК ЕЕ та ЛН</p> <p>- Біоеквівалентність була продемонстрована для первинної кінцевої точки AUC_t для ЕЕ, але не для ЛН. Розрахункові співвідношення та відповідні ДІ були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ЕЕ: рівноважний стан семаглутиду порівняно з періодом вільним від семаглутиду: 1,11 (90% ДІ [1,06; 1,15]) <input type="checkbox"/> ЛН: рівноважний стан семаглутиду порівняно з періодом вільним від семаглутиду: 1,20 (90% ДІ [1,15; 1,26]) <p>- AUC_t для обох компонентів ОК, ЕЕ та ЛН була незначно підвищена під час лікування семаглутидом.</p> <p>- Для C_{max} розрахункові співвідношення та відповідні ДІ склали:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ЕЕ: рівноважний стан семаглутиду порівняно з періодом вільним від семаглутиду: 1,04; 90% ДІ [0,98; 1,10]) <input type="checkbox"/> ЛН: рівноважний стан семаглутиду порівняно з періодом вільним від семаглутиду: 1,05 (90% ДІ: [0,99; 1,12]) <p>- Не було явних відмінностей у будь-якому з інших параметрів ОК ФК між двома періодами лікування.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ФК, оцінені на ЕЕ та ЛН у періоди вільні від семаглутиду (ОК ФК1) та періоди рівноважного стану семаглутиду (ОК ФК 2), зведені в наступній таблиці.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">етинілестрадіол</th> <th colspan="2">левоноргестрел</th> </tr> <tr> <th>ОК ФК 1</th> <th>ОК ФК 2</th> <th>ОК ФК 1</th> <th>ОК ФК 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість суб'єктів дослідження</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>t_{max}, PC (год)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> N</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td> Медіана</td> <td>1,00</td> <td>2,00</td> <td>1,00</td> <td>1,00</td> </tr> </tbody> </table>		етинілестрадіол		левоноргестрел		ОК ФК 1	ОК ФК 2	ОК ФК 1	ОК ФК 2	Кількість суб'єктів дослідження	37	37	40	40	t _{max} , PC (год)					N	37	37	40	40	Медіана	1,00	2,00	1,00	1,00
	етинілестрадіол		левоноргестрел																											
	ОК ФК 1	ОК ФК 2	ОК ФК 1	ОК ФК 2																										
Кількість суб'єктів дослідження	37	37	40	40																										
t _{max} , PC (год)																														
N	37	37	40	40																										
Медіана	1,00	2,00	1,00	1,00																										

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Strough, PC (пг/мл)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Геометричне середнє (КВ)</td> <td>16,0(37,7)</td> <td>16,6(41,6)</td> <td>1524,4(33,9)</td> <td>1744,9(37,0)</td> </tr> <tr> <td>t half, PC (год)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>33</td> <td>36</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Геометричне середнє (КВ)</td> <td>23,8(41,8)</td> <td>27,4(83,9)</td> <td>35,1 (20,1)</td> <td>33,5(35,7)</td> </tr> <tr> <td>CL/F, PC (л/год)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Геометричне середнє (КВ)</td> <td>40,1(36,6)</td> <td>36,2(37,9)</td> <td>2,8(35,2)</td> <td>2,4 (38,9)</td> </tr> <tr> <td>Vz/F, PC (л)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>33</td> <td>36</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Геометричне середнє (КВ)</td> <td>1300,1(53,7)</td> <td>1415,8(114,9)</td> <td>144,0(35,1)</td> <td>114,0(58,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N = Кількість суб'єктів дослідження, які використовуються у аналізі фк-кінцевих точок PC = рівноважний стан, СВ = стандартне відхилення, КВ = коефіцієнт варіації у % OK ФК 1 = період вільний від семаглутиду; OK ФК 2 = період рівноважного стану семаглутиду</p>	Strough, PC (пг/мл)					N	37	37	40	40	Геометричне середнє (КВ)	16,0(37,7)	16,6(41,6)	1524,4(33,9)	1744,9(37,0)	t half, PC (год)					N	33	36	40	40	Геометричне середнє (КВ)	23,8(41,8)	27,4(83,9)	35,1 (20,1)	33,5(35,7)	CL/F, PC (л/год)					N	37	37	40	40	Геометричне середнє (КВ)	40,1(36,6)	36,2(37,9)	2,8(35,2)	2,4 (38,9)	Vz/F, PC (л)					N	33	36	40	40	Геометричне середнє (КВ)	1300,1(53,7)	1415,8(114,9)	144,0(35,1)	114,0(58,1)
Strough, PC (пг/мл)																																																													
N	37	37	40	40																																																									
Геометричне середнє (КВ)	16,0(37,7)	16,6(41,6)	1524,4(33,9)	1744,9(37,0)																																																									
t half, PC (год)																																																													
N	33	36	40	40																																																									
Геометричне середнє (КВ)	23,8(41,8)	27,4(83,9)	35,1 (20,1)	33,5(35,7)																																																									
CL/F, PC (л/год)																																																													
N	37	37	40	40																																																									
Геометричне середнє (КВ)	40,1(36,6)	36,2(37,9)	2,8(35,2)	2,4 (38,9)																																																									
Vz/F, PC (л)																																																													
N	33	36	40	40																																																									
Геометричне середнє (КВ)	1300,1(53,7)	1415,8(114,9)	144,0(35,1)	114,0(58,1)																																																									
	<p>ФК семаглутиду</p> <p>- Вторинні кінцеві точки ФК при рівноважному стані семаглутиду 1,0 мг: при рівноважному стані семаглутиду 1,0 мг середня геометрична величина AUC_t становила 4602,0 нмоль*год/л, C_{max} становила 33,8 нмоль/л, t_{1/2} становив 164,83 год, CL/F становив 0,05 л/год, Vz/F становив 12,4 л, а медіана t_{max} становила 35,95 год.</p> <p>- Найнижчі значення семаглутиду під час нарощування дози: Найнижчі значення семаглутиду зростали із збільшенням доз семаглутиду. Найнижчі значення геометричних середніх (КВ) при 0,25, 0,5 та 1,0 мг семаглутиду становили 4,4 (31,5), 11,7 (20,2) та 21,2 (19,7) нмоль/л відповідно.</p> <p>Дослідницькі кінцеві точки ФД</p> <p>- Середні зміни в масі тіла та HbA_{1c} від скринінгу до подальшого контрольного візиту (через п'ять тижнів після останньої дози семаглутиду)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Маса тіла: -5,0 (3,4) кг <input type="checkbox"/> HbA_{1c}: -1,04 (0,64)% <p>- Середнє значення (СВ) РГПН становило 8,4 (1,8) ммоль/л при візиті 3/ день 7 (останній день лікування ОК перед введенням семаглутиду) та 6,5 (1,2) ммоль/л при візиті 10/день 100 (день останньої ін'єкції семаглутиду). Середні (СВ самовимірювані значення РГПН, зафіксовані на 16 день (до початку лікування семаглутидом) та 106 день (6 днів після останньої дози семаглутиду 1 мг), становили 8,03 (1,55) ммоль/л та 6,35 (1,04) ммоль/л відповідно.</p>																																																												
21. Результати безпеки	<p>- У дослідженні не повідомлялося про випадки смертності та виникнення СНЯ, що виникали при лікуванні.</p> <p>- Одне СНЯ, яке виникло не під час лікування (базедова хвороба) діагностували майже через 5 місяців після останньої терапевтичної дози семаглутиду та повідомили через 7 місяців після останньої терапії.</p> <p>- Загалом повідомляли про 199 НЯВЛ у 38/43 (88,4%) випробуваних у дослідженні, усі з яких мали легкий або середній ступінь тяжкості.</p> <p>- Найбільш поширеними НЯВЛ були ШКНЯ (73 явища у 27 суб'єктів дослідження [62,8%]), більшість із них (≥75%) були легкого (декілька було середнього ступеня тяжкості та жодного важкого). До них в основному належали явища нудоти (про які повідомляли у 53,5% суб'єктів дослідження). За словами дослідника дослідження, нудота найчастіше мала періодичний характер, найбільш виражена вранці та в перші кілька днів після ін'єкції семаглутиду, і всі суб'єкти дослідження видужали. Про блювоту повідомляли 9,3% суб'єктів дослідження. Другими за поширеністю НЯВЛ були порушення зі сторони обміну</p>																																																												

	<p>речовин та харчування (27 явищ у 26 суб'єктів дослідження [60,5%]), включаючи переважно зниження апетиту (повідомлялося у 58,1% суб'єктів дослідження).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Один (1) суб'єкт дослідження припинив участь у випробуванні через ШКНЯ нудоту, діарею та блювоту, що виникли під час лікування. Три явища розглядались як медичні явища, що представляють особливий інтерес (MESI) (оскільки вони призвели до припинення застосування досліджуваного препарату). Вони були переривчастими та суб'єкт дослідження одужав. - Частота гіпоглікемічних явищ була низькою. У дослідженні не повідомлялося про випадки підтвердженої (згідно з класифікацією компанії «Ново Нордіск») або важкої гіпоглікемії. Один (1) суб'єкт дослідження повідомив про задокументовану симптоматичну гіпоглікемію (рівень глюкози в плазмі крові 3,8 ммоль/л), і 1 суб'єкт дослідження переживав гіпоглікемію, яка повідомлялася як НЯ. - У дослідженні не повідомлялося про реакції на місці ін'єкції. - У дослідженні не повідомлялося про клінічно значущі зміни лабораторних показників безпеки. Підвищення рівнів СГОТ та АЛАТ спостерігалися у небагатьох пацієнтів під час дослідження, але майже у всіх випадках вони повернули назад на 135 день. - Відмічено незначне збільшення середнього рівня ліпази. Два випадки підвищення рівнів ліпази були зареєстровані як MESI у 2 суб'єктів дослідження. - Середня зміна САТ становила -8,1 мм рт.ст., -10,9 мм рт.ст. та -4,7 мм рт.ст. від скринінгу до 7-го дня (останнього дня лікування ОК перед початком дозування семаглутиду), на 100 день (дня останнього лікування семаглутидом) та 135 день (контрольний візит через 5 тижнів після останньої дози семаглутиду) відповідно. Середня зміна ДАТ становила -6,1 мм рт.ст., -5,8 мм рт.ст. та -0,5 мм рт.ст. від скринінгу до 7-го дня, на 100 день та 135 день відповідно. Середня зміна пульсу становила -2,3 уд/хв, 4,0 уд/хв та 0,1 уд/хв від скринінгу до 7-го, 100-го та 135-го днів відповідно. - Клінічно значущих змін в ЕКГ, фізичному огляді, гематології, кальцитоніні та аналізі сечі не спостерігалось. - Антисемаглутидні антитіла не були виявлені у жодного суб'єкта дослідження.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> - Біоеквівалентність була продемонстрована для AUC_{τ} для ЕЕ, але не для ЛН із семаглутидом та без нього. Вплив компонентів ОК дещо збільшився при лікуванні семаглутидом. - Не спостерігалось клінічно значущих змін загальної експозиції ЕЕ та ЛН. Таким чином, семаглутид не передбачає зниження ефективності ОК. - Не було явних відмінностей у будь-якому з інших параметрів ФК ОК між двома періодами лікування. Розрахункові співвідношення та 90% ДІ для C_{max} ЕЕ та ЛН становили 1,04 (0,98; 1,10) та 1,05 (0,99; 1,12) відповідно. - Для семаглутиду 1,0 мг у рівноважному стані середнє геометричне $t_{1/2}$ становило 164,83 год, середнє геометричне CL/F становило 0,05 л/год, а медіана t_{max} становила 35,95 год. Найнижчі значення семаглутиду зростали із збільшенням доз семаглутиду. - Хоча це дослідження не було розроблене для оцінки ефектів семаглутиду на кінцеві точки ФД (відсутність контрольної групи),

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор


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



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

ЗВІТ

про клінічне випробування № 24

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так Ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване подвійне сліпе з двома періодами перехресне випробування у здорових пацієнтів для вивчення біоеквівалентності між ін'єкціями під шкіру семаглутиду, що виготовлений двома способами виробництва.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	Дата початку: 20 грудня 2012 року Дата завершення: 16 травня 2013 року

випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Згідно з розрахунками статистичної потужності випробування, для того, щоб продемонструвати біоеквівалентність синтетичного і рекомбінантного семаглутиду, необхідно було, щоб випробування завершили 24 пацієнти. В цілому, було проведено скринінг 54 пацієнтів, 28 з яких були рандомізовані та отримали препарат випробування. Найчастішою причиною того, що пацієнти не проходили скринінг були клінічно значущі результати лабораторного аналізу, що виходили за межі норми. Із загалу включених до участі у випробуванні пацієнтів завершили випробування 27 осіб. Один пацієнт був рандомізований помилково і його виключили після першого періоду випробування через невідповідність вимогам протоколу. Всі 28 пацієнтів, які отримали лікування, були включені до вибірки пацієнтів для повного аналізу і до вибірки для аналізу щодо безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета. • Продемонструвати біоеквівалентність препаратів випробування на основі семаглутиду (синтетичного і рекомбінантного) після одноразового застосування під шкіру. Вторинні цілі. • Оцінити безпеку і переносимість після одноразового застосування під шкіру препаратів випробування на основі синтетичного семаглутиду і рекомбінантного семаглутиду.
11. Дизайн клінічного випробування	Це випробування було одноцентровим рандомізованим подвійним сліпим з двома періодами перехресним випробуванням у здорових пацієнтів для дослідження профілю концентрації семаглутиду після одноразових ін'єкцій під шкіру 0,5 мг синтетичного (семаглутид А) та 0,5 мг рекомбінантного (семаглутид В) семаглутиду. Всі пацієнти були розподілені для застосування двох одноразових доз: однієї дози семаглутиду А та однієї дози семаглутиду В. Однак пацієнт 0047 отримав препарат лише один раз і був виключений з випробування після застосування семаглутиду В. Всі здорові пацієнти, що були включені до випробування, відвідали центр дослідження 26 разів (за винятком пацієнта 0047, якого було виключено з випробування після першого періоду лікування): візит для скринінгу, два візити для введення дози (кожний протягом 4 дні), 22 візити для відбору зразків для аналізу параметрів фармакокінетики (ФК) та завершальний візит. Період відбору зрізків після застосування препаратів тривав 4 тижні, а інтервал між двома днями застосування препаратів (Візит 2 та Візит 14) становив принаймні 7 тижнів (та до 11 тижнів), що забезпечило достатньо часу, щоб уникнути збереження можливих ефектів пролонгованої дії препарату, які могли виникнути після його першого застосування. Завершальний візит (Візит 26) здійснювали через 5-7 тижнів після застосування другої дози. Таким чином, загальна тривалість випробування становила від 13 до 21 тижня. Пацієнти рандомізованим

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

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

	<p>виміряти, після застосування однієї дози семаглутиду під шкіру;</p> <p>- C_{max} – максимальна концентрація семаглутиду після застосування однієї дози семаглутиду під шкіру.</p> <p>AUC_{0-last} визначали стандартними некомпартментними методами та приблизно представляли за допомогою правила трапецій за отриманими концентраціями. AUC_{0-last} логарифмували та аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі із врахуванням способу виробництва препарату (синтетичного або рекомбінантного), періоду, послідовності та пацієнта в цій послідовності в якості фіксованого ефекту. Ці два способи виробництва можна було вважати біоеквівалентними з точки зору AUC_{0-last}, якщо 90% довірчий інтервал співвідношення рекомбінантного і синтетичного семаглутиду знаходився в межах діапазону прийнятності 80,00-125,00% (включаючи обидві границі цього діапазону). C_{max} отримували як максимум всіх валідних концентрацій. Аналогічним чином, C_{max} логарифмували та аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі і ці два способи виробництва можна було вважати біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал співвідношення рекомбінантного і синтетичного семаглутиду знаходився в межах діапазону прийнятності 80,00-125,00%</p> <p>Вторинні кінцеві точки фармакокінетики.</p> <p>Нижче наведені додаткові кінцеві точки фармакокінетики, що були застосовані для оцінки:</p> <p>- $AUC_{0-\infty}$ – площа під кривою концентрації семаглутиду в плазмі крові протягом періоду від часу "0" до нескінченності після застосування однієї дози семаглутиду під шкіру;</p> <p>- t_{max} – час до досягнення C_{max} семаглутиду;</p> <p>- $t_{1/2}$ – кінцевий час напіввиведення семаглутиду;</p> <p>- CL/F – загальний видимий кліренс семаглутиду;</p> <p>- V_z/F – видимий об'єм розподілу семаглутиду.</p> <p>$AUC_{0-\infty}$ отримували у вигляді суми двох площ, а саме площі, що відповідала періоду від застосування препарату до останнього валідного вимірювання (AUC_{last}) та площі з останнього валідного вимірювання до нескінченності. Показник C_{max} отримували у вигляді максимальної величини всіх валідних концентрацій семаглутиду, а t_{max} визначали як відповідну фактичну точку часу. Показник λ_z оцінювали логарифмічною лінійною регресією за даними кінцевої частини кривої залежності концентрації семаглутиду від часу, а кінцевий період напіввиведення розраховували як $t_{1/2} = \ln 2 / \lambda_z$. Загальний видимий кліренс (CL/F) розраховували як $CL/F = \text{доза} / AUC_{0-\infty}$, а видимий об'єм розподілу семаглутиду після введення під шкіру V_z/F оцінювали як $V_z/F = (CL/F) / \lambda_z$.</p>
--	--

<p>Вторинні кінцеві точки фармакодинаміки.</p> <p>Вторинною кінцевою точкою фармакодинаміки була:</p> <ul style="list-style-type: none">- зміна маси тіла. <p>Дані щодо маси тіла зводили разом за способом виробництва і днем, включаючи зміну від початку і до 72 години та 28 дня після застосування препарату.</p> <p>Вторинні кінцеві точки безпеки.</p> <p>Вторинною метою були безпека і переносимість; для досягнення вторинної мети використовувалися такі кінцеві точки:</p> <ul style="list-style-type: none">- частота НЯ та епізодів гіпоглікемії (з першого дозування і до завершального обстеження);- зміна за категорією фізичного обстеження від початку до 28 дня після введення дози;- зміна за категорією ЕКГ від початку до 72 годин та 28 дня після введення дози;- зміна показників життєво важливих функцій [САТ (систоличний артеріальний тиск), ДАТ (діастолічний артеріальний тиск), пульс] від початку до 72 годин та 28 дня після введення дози;- зміна результатів аналізу сечі, гематологічного та біохімічного аналізу (включаючи зміни рівнів амілази, ліпази) та кальцитоніну від початку до 72 годин та 28 дня після введення дози;- зміна рівнів глюкози в плазмі крові натщесерце від початку до 24, 48 до 72 годин та 28 дня після введення дози. <p>Резюме НЯВЛ, НЯ за ступенем тяжкості, НЯ за зв'язком з лікуванням та НЯ, особливо важливих з медичної точки зору (включаючи НЯ, що призвели до виключення з дослідження, та MESI – скор. від англ. "Medical Events of Special Interest" – випадок, особливо важливий з медичної точки зору). Резюме спричинених лікуванням епізодів гіпоглікемії представлені як огляд, включаючи всі епізоди та епізоди за ступенем тяжкості з урахуванням дефініції, запропонованої ADA (скор. від англ. "American Diabetes Association" – Американська асоціація діабетологів), а також додаткової підтверженої категорії, що визначена як легкі та тяжкі епізоди. Результати фізичного обстеження, пульс, САТ, ДАТ, ЕКГ, результати лабораторного дослідження, що є змінними в контексті безпеки, а також рівень глюкози в плазмі крові зведені разом за способом виробництва, часом і днем. Аналіз статистичної чутливості спочатку у випробуванні не планувався. Пацієнт 0034 був рандомізований помилково, внаслідок чого аналіз чутливості проводився після виключення пацієнта № 34 з первинного аналізу ФК.</p>

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

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

Total	
Number of Subjects	28
Age (years)	
N	28
Mean (SD)	48 (5)
Median	49
Min ; Max	29 ; 53
Ethnicity, N (%)	
N	28 (100.0)
Not Hispanic or Latino	28 (100.0)
Race, N (%)	
N	28 (100.0)
White	28 (100.0)
Sex, N (%)	
N	28 (100.0)
Female	16 (57.1)
Male	12 (42.9)
Height (m)	
N	28
Mean (SD)	1.71 (0.07)
Median	1.70
Min ; Max	1.61 ; 1.86
Weight (kg)	
N	28
Mean (SD)	75.0 (10.8)
Median	75.3
Min ; Max	54.5 ; 101.0
BMI (kg/m ²)	
N	28
Mean (SD)	25.7 (2.6)
Median	25.0
Min ; Max	21.1 ; 29.8

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

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

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

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

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Генеральний Директор

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 25

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Безпека та ефективність семаглутиду один раз на тиждень при монотерапії або в поєднанні з одним ППП у японських суб'єктів дослідження із діабетом 2 типу, які недостатньо контролюються при дієтотерапії/лікувальній фізкультурі або монотерапії ППП.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 04 серпня 2014 року Дата завершення: 27 лютого 2016 року
8. Країни, де проводилося	Японія

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

	<p>Після скринінгового візиту пацієнти, які відповідали критеріям дослідження відвідали рандомізаційний візит і були рандомізовані 2:2:1 для лікування або семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг (обидва раз на тиждень) або одним додатковим ППП протягом 56 тижнів. Для пацієнтів, які отримували семаглутид, період лікування поділяли на період збільшення дози та період підтримання дози. Після рандомізації суб'єкти дослідження дотримувались фіксованої ескалації дози. Підтримуюча доза 0,5 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг. Підтримуюча доза 1,0 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг, а потім 4 дози (4 тижні) 0,5 мг. Після досягнення підтримуючої дози її не можна було змінювати протягом решти періоду дослідження. Тип та дозування додаткового ППП вибирались дослідником відповідно до затвердженого японського маркування, включаючи комбінації препаратів та протипоказання. Один вибір інгібітора DPP-4, СС, глініду, бігуаніду, α-GI або ТЗД застосовувався як додатковий ППП. Для суб'єктів дослідження, які отримували монотерапію ППП у якості лікування до початку дослідження, слід було вибрати тип та дозу додаткового ППП з іншим механізмом дії, ніж ППП, який застосовувався до початку клінічного дослідження. Дозу додаткового ППП слід було оптимізувати в рамках затвердженого японського маркування до візиту 6 (тиждень 8), після чого доза повинна була залишатися незмінною до візиту 18 (тиждень 56), якщо не потрібні засоби резервної терапії. Тип додаткового ППП не повинен був змінюватися під час клінічного дослідження. У разі необхідності з міркувань безпеки, при підозрі на виникнення НЯ через досліджуваний препарат, лікування могло бути припинено, і в таких випадках лікування не слід було відновлювати, за винятком випадків, коли підозра гострого панкреатиту була виключена. Лікування тривало до 18 візиту в кінці 56 тижня. Подальший контрольний візит, який відбувся через 5 тижнів після фактичної дати останнього візиту, був останнім запланованим візитом для кожного суб'єкта дослідження. Компанія «Ново Нордіск» створила внутрішній комітет з безпеки семаглутиду, що здійснює постійний нагляд за безпекою засліплених показників безпеки. Комітет з безпеки семаглутиду відповідав за загальний нагляд за безпекою клінічного випробування. Зовнішній Комітет з моніторингу даних (КМД), створений для незалежної перевірки та оцінки незасліплених накопичувальних даних з безпеки з поточного дослідження СС результатів семаглутиду (NN9535-3744), оцінював усі важкі серцево-судинні небажані явища (MACE) у цьому дослідженні.</p> <p>Було створено незалежний експертний комітет щодо зовнішніх явищ (ЕАС), який здійснював постійну експертизу, стандартизацію та оцінку вибраних небажаних явищ. Метою експертизи було послідовно підтверджувати небажані явища незалежними зовнішніми медичними експертами відповідно до стандартизованих критеріїв.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Чоловіки чи жінки, вік ≥ 20 років на момент підписання інформованої згоди; Гліколізований гемоглобін (HbA_{1c}) між 7,0% і 10,5% (53-91 ммоль/моль) (обидва включно); Японські суб'єкти дослідження з діагнозом цукровий діабет 2 типу, які знаходились на стабільному лікуванні (незмінені ліки або незмінені дози) і які: а) перебували на дієті та ЛФК принаймні за 30 днів до візиту 1 (тиждень -2), або б) на монотерапії ППП (будь-який із СС, глініду, α-GI або ТЗД) у межах</p>

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

	<p>додатковий ППП, але суб'єкти ППА та ПАБ сприяли оцінці на основі лікування, призначеного при рандомізації та фактичного лікування, відповідно.</p> <p>Періоди спостережень</p> <p>У дослідженні: проміжок часу після рандомізації, протягом якого випробовуваного вважали учасником випробування і де систематично збирали дані. Цей період використовувався для допоміжних аналізів як ефективності, так і безпеки.</p> <p>В ході лікування: Період спостереження під час дослідження, коли суб'єкта дослідження, як очікувалося, лікували та піддавали рандомізованому випробуванню. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок безпеки, включаючи підтвержені явища, електрокардіограми (ЕКГ) та небажані явища (НЯ), включаючи епізоди гіпоглікемії.</p> <p>В ході лікування без препаратів резервної терапії: Інформація, зібрана після ініціювання протидіабетичної резервної терапії, була виключена з цього періоду спостереження. Зокрема, цей період включав спостереження, записані на дату першої дози рандомізованого лікування або після неї, і не зафіксовані після настання дати закінчення періоду спостереження під час лікування або початку лікування препаратами резервної терапії. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок ефективності.</p> <p>Статистичний аналіз</p> <p>Первинна кінцева точка</p> <p>Кількість небажаних явищ, що виникли під час лікування, протягом 56 тижнів лікування:</p> <p>НЯВЛ, разом з усіма іншими кінцевими точками безпеки, аналізували за допомогою ПАБ. НЯВЛ визначали як явище, яке мало дату початку (або збільшення ступеня тяжкості) протягом періоду спостереження під час лікування. НЯВЛ були узагальнені описово з точки зору кількості суб'єктів дослідження принаймні з одним явищем (N), відсотка суб'єктів дослідження принаймні з одним явищем (%), кількості явищ (Я) та частоти виникнення явищ (Ч) на 100 пацієнто-років впливу (ПРВ).</p> <p>Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності</p> <p>Зміна від вихідного рівня до тижня 56 у:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c} - Масі тіла - Рівні глюкози в плазмі натще (РГПН) - Систолічному та діастолічному артеріальному тиску (САТ та ДАТ, відповідно)
--	--

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

Аналіз чутливості

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

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

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

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

Основні допоміжні вторинні кінцеві точки безпеки

	<p>- Епізоди гіпоглікемії класифікували відповідно до класифікації гіпоглікемії компанії «Ново Нордск А/С» та ADA. Епізоди гіпоглікемії, що виникали під час лікування, були узагальнені описово та представлені як частота епізодів на 100 ПРВ.</p> <p>- Заздалегідь визначені групи НЯ, що становлять особливий інтерес, були оцінені на основі пошукових запитів Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) (версія 18.0). Ці групи були визначені відділом загальної безпеки компанії «Ново Нордск А/С» і склалися із заздалегідь визначених бажаних термінів.</p> <p>- Частоту пульсу аналізували за стандартом MMRM.</p> <p>- Лабораторні дослідження були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики з використанням ПАБ.</p> <p>Важливо, що для подання даних усіх кінцевих точок слово «значуще» використовується лише за умови статистичного аналізу.</p>
--	--

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Сема 0,5 мг N (%)</p>	<p>Сема 1,0 мг N (%)</p>	<p>Додатковий ППП N (%)</p>	<p>Всього N (%)</p>
	<p>Кількість суб'єктів дослідження</p> <p>Стать</p> <p>Жінки</p> <p>Чоловіки</p> <p>Вік (років)</p> <p>Середнє (СВ)</p> <p>Маса тіла (кг)</p> <p>Середнє (СВ)</p> <p>Індекс маси тіла (кг/м²)</p> <p>Середнє (СВ)</p> <p>Раса</p> <p>Японці</p> <p>Статус курця</p> <p>Поточний курець</p> <p>Ніколи не димав</p> <p>Колишній курець</p> <p>Функція нирок</p> <p>Нормальна</p> <p>Незначне порушення функції</p> <p>Помірне порушення функції</p> <p>Важка ниркова недостатність</p> <p>Термінальна стадія ниркової недостатності</p> <p>HbA_{1c} (%)</p> <p>Середнє (СВ)</p> <p>Рівень глюкози в плазмі натще (ммоль/л)</p> <p>Середнє (СВ)</p> <p>Грипозність діабету (років)</p> <p>Середнє (СВ)</p> <p>СДЖН рШК (мл/хв/1,73 м²)</p> <p>Середнє (СВ)</p>	<p>239</p> <p>241</p> <p>120</p> <p>600</p> <p>73 (30,5)</p> <p>166 (69,5)</p> <p>59,0 (10,6)</p> <p>71,02 (15,41)</p> <p>26,25 (4,80)</p> <p>239 (100,0)</p> <p>67 (28,0)</p> <p>89 (37,2)</p> <p>83 (34,7)</p> <p>160 (66,9)</p> <p>76 (31,8)</p> <p>3 (1,3)</p> <p>0 (0,0)</p> <p>0 (0,0)</p> <p>8,04 (0,89)</p> <p>8,87 (1,92)</p> <p>8,12 (6,01)</p> <p>101,4 (21,66)</p>	<p>241</p> <p>67 (27,8)</p> <p>174 (72,2)</p> <p>58,7 (10,2)</p> <p>71,71 (15,90)</p> <p>26,42 (4,71)</p> <p>241 (100,0)</p> <p>64 (26,6)</p> <p>95 (39,4)</p> <p>82 (34,0)</p> <p>164 (68,0)</p> <p>70 (29,0)</p> <p>7 (2,9)</p> <p>0 (0,0)</p> <p>0 (0,0)</p> <p>8,14 (0,96)</p> <p>8,90 (2,11)</p> <p>9,35 (6,50)</p> <p>101,6 (24,04)</p>	<p>120</p> <p>31 (25,8)</p> <p>89 (74,2)</p> <p>59,2 (10,1)</p> <p>72,17 (14,86)</p> <p>26,73 (4,56)</p> <p>120 (100,0)</p> <p>28 (23,3)</p> <p>41 (34,2)</p> <p>51 (42,5)</p> <p>88 (73,3)</p> <p>30 (25,0)</p> <p>2 (1,7)</p> <p>0 (0,0)</p> <p>0 (0,0)</p> <p>8,10 (0,89)</p> <p>8,97 (1,93)</p> <p>9,27 (6,99)</p> <p>102,0 (22,34)</p>
<p>Скорочення: N: Кількість суб'єктів дослідження, %: Відсоток суб'єктів дослідження, ІМТ: Індекс маси тіла, СДЖН: Модифікація дієти при хворобі нирок, рШК: розрахункова швидкість клубочкової фільтрації HbA_{1c}: глікозильований гемоглобін, ППП: пероральний протидіабетичний препарат, сема: семаглутид, СВ: стандартне відхилення</p>				

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Спостерігалась більша ефективність семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг порівняно з додатковим ППП щодо зміни показників HbA_{1c} та маси тіла від вихідного рівня на 56 тижні. Крім того, покращення кількох підтримуючих вторинних кінцевих точок було більшим при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП.</p> <p>Ключова підтримуюча вторинна кінцева точка ефективності - Зміна HbA_{1c}</p> <p>- Значуще більше зниження рівнів HbA_{1c} від вихідного рівня до 56 тижня спостерігалось при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП, при розрахунковій різниці в методах лікування (РРМЛ) між семаглутидом 0,5 мг та додатковим ППП -1,08%-балів [-1,24; -0,91]_{95% дІ} та -1,37%-балів [-1,53; -1.20]_{95% дІ} між семаглутидом 1,0 мг та додатковим ППП. Більше зниження рівнів HbA_{1c} від вихідного рівня до 56 тижня спостерігалось при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг (-1,74%-балів) та 1,0 мг (-2,03%-балів) порівняно з додатковим ППП (-0,67%-балів).</p>
------------------------------------	---

	<p>- Робастність основного аналізу MMRM була підтверджена 4 аналізами чутливості, які показали значуще кращий глікемічний контроль із семаглутидом порівняно з групою додаткового ППП. 4 аналізи чутливості показали подібні показники РРМЛ в діапазоні від -1,00%-балів [-1,16; -0,83]_{95% ді} до -1,08%-балів [-1,24; -0,91]_{95% ді} із семаглутидом 0,5 мг проти додаткового ППП та -1,25%-балів [-1,44; -1,06]_{95% ді} до -1,31%-балів [-1,47; -1,14]_{95% ді} із семаглутидом 1,0 мг проти додаткового ППП, що підтримує значущу ефективність у глікемічному контролі.</p> <p>- Тести щодо лікування взаємодією лікування до початку дослідження не мали статистично значущого значення ($p = 0,0820$ для семаглутиду 0,5 мг та $p = 0,0503$ для семаглутиду 1,0 мг). Незалежно від страт лікування до початку дослідження, розрахункові середні рівні HbA_{1c} та середня зміна на 56 тижні були нижчими у кожній із груп семаглутиду, ніж у групі додаткового ППП. Ключова допоміжна вторинна кінцева точка ефективності - Зміна у масі тіла</p> <p>- Значуще більше зниження у масі тіла від вихідного рівня до 56 тижня спостерігалось при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП з РРМЛ -1,84 кг [-2,67; -1,01]_{95% ді} між семаглутидом 0,5 мг та групою додаткового ППП, і -3,59 кг [-4,43; -2,75]_{95% ді} між семаглутидом 1,0 мг та групою додаткового ППП. Ці цифри представляють зміну у масі тіла на -1,43 кг (-2,29%) у групі семаглутиду 0,5 мг та -3,18 кг (-4,90%) у групі семаглутиду 1,0 мг, у порівнянні з +0,41 кг (+ 0,67%), що спостерігалось у групі додаткового ППП.</p> <p>- Робастність результатів основного аналізу була підтверджена 4 аналізами чутливості, які показали значуще більшу втрату ваги за допомогою семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП. 4 аналізи чутливості показали, що подібні РРМЛ складають від -1,69 кг [-2,55; -0,84]_{95% ді} до -1,84 кг [-2,63; -1,05]_{95% ді} із семаглутидом 0,5 мг проти додаткового лікування ППП та -3,15 кг [-3,96; -2,33]_{95% ді} до -3,35 кг [-4,14; -2,56]_{95% ді} із семаглутидом 1,0 мг проти додаткового ППП, що підтримує значущу втрату ваги.</p> <p>- Тести щодо лікування взаємодією лікування до початку дослідження не були статистично значущими ($p = 0,1686$ для семаглутиду 0,5 мг та $p = 0,1092$ для семаглутиду 1,0 мг). Середня зміна у масі тіла на 56 тижні була нижчою в кожній із груп семаглутидів, ніж у групі додаткового ППП для всіх груп лікувань до початку дослідження, крім глініду.</p> <p>Інші підтримуючі вторинні кінцеві точки ефективності</p> <p>- Цілі лікування HbA_{1c} були досягнуті за рахунок більшої частки пацієнтів у групах семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c} ≤6,5% (ціль ААСЕ) досягнуто 71% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, 80% у групі семаглутиду 1,0 мг та 15% у групі із додатковим ППП, із розрахунковим співвідношенням шансів 17,76 [9,64; 32,72]_{95% ді} та 35,76 [18,66; 68,50]_{95% ді} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно проти групи додаткового ППП. - HbA_{1c} <7,0% (ціль ADA) досягнуто у 84% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, 91% у групі семаглутиду 1,0 мг та 42% у групі додаткового ППП, з розрахунковим співвідношенням
--	---

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

	<p>- Частка пацієнтів з НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, була вищою при застосуванні семаглутиду 1,0 мг (10,8%), ніж при застосуванні семаглутиду 0,5 мг (5,9%). Зв'язок із рандомізованим лікуванням не встановлювали для додаткового ППП, оскільки він не вважався досліджуваним препаратом. Більша кількість НЯ, що призводили до передчасного припинення лікування в групі семаглутиду 1,0 мг, переважно зумовлена більшою частотою суб'єктів дослідження, які передчасно були виключені з дослідження через «шлунково-кишкові розлади» (15 з 26 суб'єктів дослідження) в порівнянні з групою семаглутиду 0,5 мг (6 з 14 суб'єктів дослідження).</p> <p>- Незважаючи на вищу підтримуючу дозу семаглутиду 1,0 мг порівняно з семаглутидом 0,5 мг, загальний профіль безпеки НЯ не погіршувався у пацієнтів, які отримували високу підтримуючу дозу, за винятком ШКНЯ.</p> <p>Гіпоглікемія</p> <p>- Не повідомлялося про «важкі» епізоди гіпоглікемії (як визначено класифікацією ADA)</p> <p>- 3 пацієнти (1,3%) у групі семаглутиду 0,5 мг, 6 пацієнти (2,5%) у групі семаглутиду 1,0 мг та 2 пацієнти (1,7%) у групі додаткового ППП повідомляли про «важкі або РГК-підтверджені симптоматичні» епізоди гіпоглікемії (за визначенням класифікації компанії «Ново Нордіск»).</p> <p>- Суб'єкти дослідження, які перебували на фоновому лікуванні СС, повідомляли про «важкі або РГК-підтверджені симптоматичні» епізоди гіпоглікемії (13 із 14 всіх явищ).</p> <p>Зони безпеки особливої уваги</p> <p>- Шлунково-кишкові розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> - Шлунково-кишкові розлади були НЯ про які найчастіше повідомляли у групах з семаглутидом. НЯ, про які найчастіше ($\geq 5\%$) повідомляли були: «запор», «нудота», «діарея», «дискомфорт у животі» та «блювота» в порядку зменшення. Повідомлялося про «запор», «нудоту» та «діарею» із більшою частотою та більшою часткою пацієнтів із кожною дозою семаглутиду, ніж у групі додаткового ППП, тоді як про «дискомфорт у животі» у групі додаткового ППП не повідомлялося. - Повідомлялося про ШКНЯ частіше з обома дозами семаглутиду, ніж у групі додаткового ППП. Відповідні пропорції для семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та групи додаткового ППП, що повідомляли про БТ, були такими: запор (18,8%, 14,9% та 4,2%), нудота (12,1%, 19,1% та 0,8%), діарея (10,0%, 15,8% та 6,7%), дискомфорт у животі (6,3%, 6,2% та 0,0%) та блювота (5,4%, 5,8% та 1,7%). - Більшість явищ відбувались протягом перших 16 тижнів лікування, а медіана тривалості ШКНЯ варіювалась залежно від лікування та типів явищ. - Більшість ШКНЯ були в основному легкими або середніми за ступенем тяжкості, а 5 суб'єктів дослідження (3 у групі семаглутиду 0,5 мг та 2 у групі семаглутиду 1,0 мг) повідомили про шлунково-кишкові СНЯ. <p>- Серцево-судинні розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> - Було 2 підтверджених ЕАС серцево-судинних явищ, серцева недостатність та черезшкірне коронарне втручання, відповідно,
--	---

	<p>у групах семаглутиду 0,5 мг та семаглутиду 1,0 мг. У цьому дослідженні не було підтверджених ЕАС медичних явищ, що представляють особливий інтерес (МАСЕ). Всього за допомогою пошуку MedDRA було зафіксовано 50 серцево-судинних явищ, про які повідомили 42 суб'єкти дослідження (23, 19 та 8 явищ, про які повідомили 19, 16 та 7 суб'єктів дослідження у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та додаткового ППП відповідно). Частота та інтенсивність виникнення серцево-судинних явищ були порівнянними серед 3 груп лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Було зареєстровано 10 серцево-судинних СНЯ у 6 суб'єктів дослідження (6, 2 та 2 явища, про які повідомляли 3, 1 та 2 суб'єкти дослідження у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та групі додаткового ППП). Одне (1) із цих СНЯ (серцева недостатність) було одним із двох, підтверджених ЕАС. Чотири (4) явища у 3 суб'єктів дослідження, яких усіх лікували семаглутидом 0,5 мг, призвели до передчасного припинення застосування досліджуваного препарату. Окрім «серцебиття», про яке повідомляли 4 особи у групі семаглутиду 0,5 мг та 2 особи у групі семаглутиду 1,0 мг, ніяких відмінностей не було виявлено у типі та частоті серцево-судинних СНЯ. - Після 56 тижнів лікування розрахункова середня частота пульсу зросла у всіх 3 групах лікування, хоча до більшого рівня при застосуванні семаглутиду (4,16 уд/хв у групі семаглутиду 0,5 мг, 4,94 уд/хв у групі семаглутиду 1,0 мг та 1,58 уд/хв у групі додаткового ППП). Збільшення частоти пульсу від вихідного рівня до кінця лікування було суттєво вищим для обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП з РРМЛ в уд/хв 2,58 [0,70; 4,46]_{95%} д і 3,36 [1,46; 5.26]_{95%} д у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. - Загалом, частка пацієнтів з відхиленнями від норми у електрокардіограмах (ЕКГ) була подібною серед груп лікування для більшості категорій відхилень, і більшість вимірювань були «нормальними» на вихідному рівні та зберігалися на 30 тижні (94,2-97,0%) та 56 тижні (93,8-98,9%) без явної різниці між групами лікування. Повідомлялося про два (2) НЯ, пов'язані із ЕКГ, та 1 випадок «підвищення артеріального тиску»; всі вони були несерйозними, легкими та малоймовірно пов'язаними з досліджуваним препаратом. <p>- Панкреатит</p> <ul style="list-style-type: none"> - Жодні явища панкреатиту не були підтверджені експертним комітетом, а також жодні явища не були виявлені в результаті пошуку MedDRA. - Середня активність ліпази та амілази від початкового рівня до кінця лікування (56 тижнів) була значно вища для обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП (відповідно на 32% та 18% у групі семаглутиду 0,5 мг; 39% та 21% у групі семаглутиду 1,0 мг; і 5% та 6% у групі додаткового ППП). Переважна більшість випробовуваних мали активність ферментів <2x верхньої межі норми (ВМН) протягом усього дослідження, і більшість пацієнтів з активністю ліпази > 5xВМН та активністю амілази > 2xВМН, мали лише поодинокі випадки
--	---

	<p>виходу за межі активності. Двоє (2) пацієнтів з підвищеною ліпазою (> 5xВМН) та 3 з підвищеною амілазою повідомляли про одночасні шлунково-кишкові НЯ та відсутність гепатобіліарних та панкреатитних НЯ.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Жодні явища підвищеного рівня ферментів підшлункової залози не надсилались для експертної оцінки, визначені РТQ, і не вважались такими, що підлягають оцінці. <p>- Гепатобіліарні розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> - Порушення зі сторони жовчного міхура були зареєстровано 4 пацієнтами (1,7%) у групі семаглутиду 0,5 мг, 2 пацієнтами (0,8%) у групі семаглутиду 1,0 мг та жодним пацієнтом у групі додаткового ППП. Усі явища були ідентифіковані за допомогою пошуку MedDRA, і про них повідомляли в КСО «гепатобіліарні розлади» як «жовчнокам'яна хвороба» (БТ). Усі 6 явищ були несерйозними, легкого та середнього ступеня тяжкості, не призвели до зміни дозування лікування, були оцінені як малоймовірно пов'язані з досліджуванним препаратом, жоден із суб'єктів дослідження не вилікувався від цих явищ до кінця дослідження та жодне із цих явищ не призвели до передчасного припинення лікування. - Загалом рівень печінкових проб коливався, але середнього збільшення не спостерігалось. Випадаючих показників загального білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази (ЛФТ) не виявлено. Середні зміни для всіх 4 параметрів від вихідного рівня були порівнянними між семаглутидом та групою додаткового ППП і не вважались клінічно значущими. - Жоден суб'єкт дослідження не відповідав критеріям біохімічного закону Хая. <p>- Новоутворення</p> <ul style="list-style-type: none"> - Загалом, частка пацієнтів, а також кількість підтверджених ЕАС злоякісних новоутворень були низькими (10 явищ у 10 пацієнтів) і порівнянними серед 3 груп лікування (4 пацієнти [1,7%] у групі семаглутиду 0,5 мг, 3 пацієнти [1,2 %] у групі семаглутиду 1,0 мг та 3 пацієнти [2,5%] у групі додаткового ППП). Загалом, частка пацієнтів із підтвердженими ЕАС доброякісними явищами була низькою у всіх 3 групах, хоча повідомлялось про вищу частку у групах семаглутиду, ніж у групі додаткового ППП (4,6% у 0,5 мг, 7,9% у дозі 1,0 мг порівняно з 2,5% з додатковим ППП). Крім того, 1 пре-злаякісна/ карцинома in situ/ граничне новоутворення було підтверджено ЕАС, про яке повідомлялось у групі семаглутиду 1,0 мг, і не спостерігалось аналогічних явищ в групі семаглутиду 0,5 мг або в групі додаткового ППП. - За винятком явищ доброякісних колоректальних новоутворень, підтверджені ЕАС новоутворення в основному виникали як одиничні явища у окремих пацієнтів і, як правило, були розподілені порівну щодо типу (тканини або органу походження) серед усіх 3 груп лікування. Під час пошуку MedDRA у суб'єктів дослідження, які зазнали принаймні одного явища, повідомлялось, що обидві дози семаглутиду мали більшу частку явищ, пов'язаних з новоутвореннями, ніж група
--	---

	<p>додаткового ППП (11,3% у групі 0,5 мг, 12,9% у дозі 1,0 мг порівняно з 5,0% у групі додаткового ППП).</p> <ul style="list-style-type: none"> - У цьому дослідженні не було підтверджено ЕАС новоутворень щитовидної залози, тоді як 1 виявлено за допомогою пошуку MedDRA у групі семаглутиду 0,5 мг. - Захворювання щитовидної залози <ul style="list-style-type: none"> - Не було підтверджених ЕАС явищ захворювань щитовидної залози, що вимагали тиреоїдектомії або новоутворень щитовидної залози. Чотири (4) з 5 НЯ, пов'язаних із захворюваннями щитовидної залози, зафіксованих заздалегідь визначеним пошуком MedDRA, також були зафіксовані в процесі експертної оцінки ЕАС і були оцінені як не підтверджені явища ЕАС. Про одне НЯ клінічної лабораторії (НЯКЛ) («підвищений рівень кальцитоніну у крові») повідомлялось одним пацієнтом, який отримував семаглутиду 0,5 мг, після чого пацієнт одужав. Інших клінічно значущих змін середнього та індивідуального рівнів кальцитоніну протягом періоду лікування в межах або між групами лікування. - Порушення функції нирок: <ul style="list-style-type: none"> - Під час дослідження повідомлялося про декілька випадків НЯ, пов'язаних з широким стандартизованим пошуковим запитом MedDRA (SMQ) «гостра ниркова недостатність» (4 явища у 4 суб'єктів дослідження, розподілених по всіх 3 групах лікування). Усі явища були несерйозними НЯ легкого ступеня тяжкості, всі суб'єкти дослідження одужали або одужували від відповідних явищ, і жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування. - Не було клінічно значущих змін будь-яких лабораторних показників нирок або аналізів сечі протягом часу в межах та між групами лікування, причому подібне зниження показника рШКФ спостерігалось у всіх групах. - НЯ, пов'язані з імуногенністю та реакції на місці ін'єкції <ul style="list-style-type: none"> - Загалом про 46 випадків алергічної реакції повідомляли 38 суб'єктів дослідження (17 пацієнтів [7,1%] у групі семаглутиду 0,5 мг, 16 пацієнтів [6,6%] у групі семаглутиду 1,0 мг та 5 пацієнтів [4,2%] у групі додаткового ППП). Загалом 33 явища у 29 суб'єктів дослідження були пов'язані із розладами з боку шкіри; повідомлялося про 6 явищ «порушень з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння» у 6 суб'єктів дослідження та 6 явищ «порушення зору» у 5 суб'єктів дослідження. Усі явища були несерйозними, легкого та середнього ступеня тяжкості, повідомлялося лише про 2 (семаглутид 1,0 мг), які могли бути пов'язані з досліджуваним препаратом, жодні явища не призвели до зміни дозування препарату, і більшість суб'єктів дослідження одужали від цих явищ до кінця випробування. - Два (2) суб'єкти дослідження у групі семаглутиду 0,5 мг та 1 – у групі семаглутиду 1,0 мг мали позитивний тест на антисемаглутидні антитіла, а один зразок останнього суб'єкта дослідження перехресно реагував з ендогенним GLP-1. У одного пацієнта з антисемаглутид-позитивними антитілами під
--	---

	<p>час спостереження не було виявлено нейтралізуючих ефектів до семаглутиду. Для всіх 3 суб'єктів дослідження їхні знижені рівні HbA_{1c} протягом випробування припускали, що наявність антисемаглутидних антитіл не впливає на ефективність семаглутиду.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Про сім (7) явищ імуннокомплексного захворювання повідомляли 7 суб'єктів дослідження: 4, 2 та 1 явища відповідно у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та групі додаткового ППП. Усі явища були несерйозними, легкого та середнього ступеня тяжкості, і всі суб'єкти дослідження, крім 1, одужали від явищ. Для суб'єкта дослідження, який не видужав, явище було оцінене як, можливо пов'язане з досліджуваним препаратом, і лікування було достроково припинене. Жодне з інших явищ не призвело до передчасного припинення лікування. - Про п'ять (5) явищ реакцій у місці ін'єкції повідомляли 2 суб'єкти дослідження: 4 явища у 1 суб'єкта дослідження в групі семаглутиду 0,5 мг (по 2 кожні з «болем в місці ін'єкції» та «відчуттям тепла в місці ін'єкції») та 1 явище («індурація в місці ін'єкції») у групі семаглутиду 1,0 мг. Усі 5 явищ були несерйозними, легкого ступеня тяжкості, вважалися ймовірно пов'язаними із досліджуваним препаратом, не призвели до зміни дози, а також не призвели до передчасного припинення лікування. <p>Інші клінічні лабораторні дослідження, фізичний огляд та вагітність</p> <ul style="list-style-type: none"> - Для біохімічних або гематологічних лабораторних показників, не представлених у сферах безпеки, що представляють інтерес, не спостерігалось жодних клінічно значущих змін. - Не виявлено клінічно значущих відмінностей у лікуванні у результатах фізичного огляду та фундоскопії. - Повідомлялося про одну (1) вагітність після завершення лікування семаглутидом 1,0 мг. Пацієнтка повідомляла про «блювоту під час вагітності» (ранкова нудота) на 406-й день випробування, несерйозне явище легкого ступеня, від якої пацієнтка не одужала до кінця випробування, і не повідомлялося про наявність НЯ у плода протягом вагітності.
22. Висновок (заключення)	<p>Семаглутид та додаткові методи лікування ППП були безпечними та добре переносились у японських суб'єктів дослідження із діабетом 2 типу</p> <ul style="list-style-type: none"> - НЯ, про які частіше повідомляли з обома дозами семаглутиду, ніж з додатковим ППП, в основному зумовленими ШКНЯ, і в меншій мірі в інших системах органів без видимого групування явищ - Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про СНЯ, була схожою в групах лікування - НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, про які повідомлялося найчастіше – ШКНЯ для обох доз семаглутиду. <p>- Під час фонових лікування (дієтотерапія/ЛФК, СС, глінід, α-GI або ТЗД) спостерігалася стабільна безпека семаглутиду.</p>

- Значно кращий ефект на глікемічний контроль спостерігався при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП.
- Значно кращий ефект на втрату маси тіла спостерігався при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з групою додаткового ППП.
- Постійний ефект семаглутиду на HbA_{1c} та масу тіла спостерігався на тлі фонові ППП.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування № 26

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпік/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека та ефективність семаглутиду один раз на тиждень порівняно із ситагліптином один раз на день, обидва у якості монотерапії у японських суб'єктів дослідження із діабетом 2 типу
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 02 жовтня 2014 року Дата завершення: 11 листопада 2015 року
8. Країни, де проводилося	Японія

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

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

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

	<p>періоду спостереження під час лікування або початку лікування препаратами резервної терапії. Цей період був первинним періодом спостереження для вивчення кінцевих точок ефективності.</p> <p>Статистичний аналіз</p> <p>Первинна кінцева точка</p> <p>Кількість небажаних явищ, що виникли під час лікування, протягом 30 тижнів лікування:</p> <p>НЯВЛ, разом з усіма іншими кінцевими точками безпеки, аналізували за допомогою ПАБ. НЯВЛ визначали як явище, яке мало дату початку (або збільшення ступеня тяжкості) протягом періоду спостереження під час лікування. НЯВЛ були узагальнені описово з точки зору кількості суб'єктів дослідження принаймні з одним явищем (N), відсотка суб'єктів дослідження принаймні з одним явищем (%), кількості явищ (Я) та частоти виникнення явищ (Ч) на 100 пацієнто-років впливу (ПРВ).</p> <p>Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності</p> <p>Зміна від вихідного рівня до тижня 30 у:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c} - Масі тіла - Рівні глюкози в плазмі натще (РГПН) - Систолічному та діастолічному артеріальному тиску <p>Аналіз базувався на ППА. Ці кінцеві точки ефективності аналізували за допомогою стандартної змішаної моделі для повторних вимірювань (MMRM), де всі вимірювання після вихідного рівня, отримані під час запланованих візитів до відміни від рандомізованого лікування або початку резервного лікування, вводились як залежні змінні. Модель включала лікування та лікування до початку дослідження при скринінгу (дієта та ЛФК або монотерапія ППП) як фіксовані фактори та відповідне вихідне значення як коваріату, все згруповане в рамках візиту. Щодо відсутніх даних, цей підхід до аналізу спирався на припущення, що дані відсутні випадково (MAR). Були представлені розрахункові різниці між кожним рівнем дози семаглутиду та ситагліптином на 30 тижні та відповідними двосторонніми р-значеннями та 95% довірчими інтервалами.</p> <p>Аналізи чутливості</p> <p>Щоб дослідити робастність основних результатів, були проведені додаткові та окремі аналізи щодо зміни HbA_{1c} та зміни у масі тіла через 30 тижнів із використанням ППА. Ці 4 попередньо визначені аналізи чутливості досліджували чутливість результатів через вплив відсутніх значень. MMRM використовували для завершених випадків, та аналіз даних методом переносу даних останнього спостереження вперед (LOCF) використовували для порівняння з попередніми клінічними випробуваннями щодо діабету. Для підходу, що базується на моделі, що враховує механізм вибування (PMM), ефект семаглутиду поступово усувався шляхом введення відсутніх даних у групи семаглутиду, припускаючи, що їхні траєкторії відповіді відповідали траєкторіям групи ситагліптину. Цей аналіз перевіряв відхилення від припущення MAR, які, як правило, виступають не на користь семаглутиду. Нарешті, для всіх даних, зібраних після рандомізації, був використаний аналіз змішаної моделі для повторного вимірювання (MMRM), який проводився в ході випробування, незалежно від того, чи були пацієнти на або поза лікуванням, чи отримували резервні препарати.</p>
--	--

	<p>Суб'єкти дослідження, які після 30 тижнів лікування досягають (так/ні):</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c} <7,0% (<53 ммоль/моль) ціль Американської діабетичної асоціації - HbA_{1c} ≤6,5% (48 ммоль/моль) Американської асоціації клінічних ендокринологів <p>Ці кінцеві точки аналізували окремо в одному і тому ж типі моделі логістичної регресії із співвідношенням шансів та 95% ДІ. Модель включала лікування, лікування до початку дослідження при скринінгу як фіксовані фактори та вихідний рівень HbA_{1c} в якості коваріати. Дані про відсутність відповіді на 30 тижні були зараховані з MMRM, яка використовувалась для основного аналізу HbA_{1c}.</p> <p>Основні допоміжні вторинні кінцеві точки безпеки</p> <p>Епізоди гіпоглікемії класифікували відповідно до класифікації гіпоглікемії компанії «Ново Нордіск А/С» та ADA. Епізоди гіпоглікемії, що виникали під час лікування, були узагальнені описово та представлені як частота епізодів за 100 років спостереження.</p> <p>Заздалегідь визначені групи НЯ, що становлять особливий інтерес, були оцінені на основі пошукових запитів Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) (версія 18.0). Ці групи були визначені відділом загальної безпеки компанії «Ново Нордіск А/С» і складались із заздалегідь визначених бажаних термінів.</p> <p>Частоту пульсу аналізували за допомогою стандартної MMRM.</p> <p>Усі лабораторні оцінки були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики з використанням ПАБ.</p> <p>Важливо, що для подання даних усіх кінцевих точок слово «значуще» використовується лише за умови статистичного аналізу.</p>																																																																																																																																																																					
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Сема 0,5 мг N (%)</th> <th>Сема 1,0 мг N (%)</th> <th>Сітарліптин N (%)</th> <th>Всього N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість суб'єктів дослідження</td> <td>103</td> <td>102</td> <td>103</td> <td>308</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Жінки</td> <td>24 (23,3)</td> <td>27 (26,5)</td> <td>22 (21,4)</td> <td>73 (23,7)</td> </tr> <tr> <td> Чоловіки</td> <td>79 (76,7)</td> <td>75 (73,5)</td> <td>81 (78,6)</td> <td>235 (76,3)</td> </tr> <tr> <td>Вік (років)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>58,3 (10,4)</td> <td>58,1 (11,6)</td> <td>57,9 (10,1)</td> <td>58,3 (10,7)</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>67,81 (11,74)</td> <td>70,80 (16,38)</td> <td>69,41 (12,85)</td> <td>69,34 (13,80)</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м²)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>25,11 (3,80)</td> <td>26,05 (5,23)</td> <td>25,14 (3,56)</td> <td>25,43 (4,27)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Японці</td> <td>103 (100,0)</td> <td>102 (100,0)</td> <td>103 (100,0)</td> <td>308 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Статус курця</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Поточний курець</td> <td>28 (27,2)</td> <td>21 (20,6)</td> <td>29 (28,2)</td> <td>78 (25,3)</td> </tr> <tr> <td> Ніколи не палив</td> <td>38 (36,9)</td> <td>43 (42,2)</td> <td>37 (35,9)</td> <td>118 (38,3)</td> </tr> <tr> <td> Колишній курець</td> <td>37 (35,9)</td> <td>38 (37,3)</td> <td>37 (35,9)</td> <td>112 (36,4)</td> </tr> <tr> <td>Функція нирок</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Нормальна</td> <td>65 (63,1)</td> <td>71 (69,6)</td> <td>66 (64,1)</td> <td>202 (65,6)</td> </tr> <tr> <td> Незначне порушення функції нирок</td> <td>38 (36,9)</td> <td>31 (30,4)</td> <td>37 (35,9)</td> <td>106 (34,4)</td> </tr> <tr> <td> Помірне порушення функції нирок</td> <td>0 (0,0)</td> <td>0 (0,0)</td> <td>0 (0,0)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td> Важка ниркова недостатність</td> <td>0 (0,0)</td> <td>0 (0,0)</td> <td>0 (0,0)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td> Термінальна стадія ниркової недостатності</td> <td>0 (0,0)</td> <td>0 (0,0)</td> <td>0 (0,0)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c} (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>6,23 (1,02)</td> <td>6,01 (0,85)</td> <td>6,20 (0,89)</td> <td>6,15 (0,93)</td> </tr> <tr> <td>Рівень глюкози в плазмі натще (ммоль/л)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> N</td> <td>102</td> <td>102</td> <td>102</td> <td>306</td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>9,22 (2,08)</td> <td>9,15 (1,81)</td> <td>9,52 (1,98)</td> <td>9,30 (1,96)</td> </tr> <tr> <td>Тривалість діабету (років)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>7,99 (5,22)</td> <td>7,83 (6,87)</td> <td>8,10 (6,67)</td> <td>7,97 (6,29)</td> </tr> <tr> <td>МДЖН рШКФ (мл/хв/1,73 м²)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> N</td> <td>103</td> <td>102</td> <td>103</td> <td>308</td> </tr> <tr> <td> Середнє (СВ)</td> <td>96,73 (19,67)</td> <td>103,2 (21,97)</td> <td>97,96 (18,62)</td> <td>99,28 (20,2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Скорочення: N: Кількість суб'єктів дослідження; СВ: Відсоток суб'єктів дослідження; ІМТ: Індекс маси тіла, МДЖН: Модифікація дієти при хворобі нирок, рШКФ: розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, СВ: стандартне відхилення</p>		Сема 0,5 мг N (%)	Сема 1,0 мг N (%)	Сітарліптин N (%)	Всього N (%)	Кількість суб'єктів дослідження	103	102	103	308	Стать					Жінки	24 (23,3)	27 (26,5)	22 (21,4)	73 (23,7)	Чоловіки	79 (76,7)	75 (73,5)	81 (78,6)	235 (76,3)	Вік (років)					Середнє (СВ)	58,3 (10,4)	58,1 (11,6)	57,9 (10,1)	58,3 (10,7)	Маса тіла (кг)					Середнє (СВ)	67,81 (11,74)	70,80 (16,38)	69,41 (12,85)	69,34 (13,80)	Індекс маси тіла (кг/м ²)					Середнє (СВ)	25,11 (3,80)	26,05 (5,23)	25,14 (3,56)	25,43 (4,27)	Раса					Японці	103 (100,0)	102 (100,0)	103 (100,0)	308 (100,0)	Статус курця					Поточний курець	28 (27,2)	21 (20,6)	29 (28,2)	78 (25,3)	Ніколи не палив	38 (36,9)	43 (42,2)	37 (35,9)	118 (38,3)	Колишній курець	37 (35,9)	38 (37,3)	37 (35,9)	112 (36,4)	Функція нирок					Нормальна	65 (63,1)	71 (69,6)	66 (64,1)	202 (65,6)	Незначне порушення функції нирок	38 (36,9)	31 (30,4)	37 (35,9)	106 (34,4)	Помірне порушення функції нирок	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Важка ниркова недостатність	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Термінальна стадія ниркової недостатності	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	HbA _{1c} (%)					Середнє (СВ)	6,23 (1,02)	6,01 (0,85)	6,20 (0,89)	6,15 (0,93)	Рівень глюкози в плазмі натще (ммоль/л)					N	102	102	102	306	Середнє (СВ)	9,22 (2,08)	9,15 (1,81)	9,52 (1,98)	9,30 (1,96)	Тривалість діабету (років)					Середнє (СВ)	7,99 (5,22)	7,83 (6,87)	8,10 (6,67)	7,97 (6,29)	МДЖН рШКФ (мл/хв/1,73 м ²)					N	103	102	103	308	Середнє (СВ)	96,73 (19,67)	103,2 (21,97)	97,96 (18,62)	99,28 (20,2)
	Сема 0,5 мг N (%)	Сема 1,0 мг N (%)	Сітарліптин N (%)	Всього N (%)																																																																																																																																																																		
Кількість суб'єктів дослідження	103	102	103	308																																																																																																																																																																		
Стать																																																																																																																																																																						
Жінки	24 (23,3)	27 (26,5)	22 (21,4)	73 (23,7)																																																																																																																																																																		
Чоловіки	79 (76,7)	75 (73,5)	81 (78,6)	235 (76,3)																																																																																																																																																																		
Вік (років)																																																																																																																																																																						
Середнє (СВ)	58,3 (10,4)	58,1 (11,6)	57,9 (10,1)	58,3 (10,7)																																																																																																																																																																		
Маса тіла (кг)																																																																																																																																																																						
Середнє (СВ)	67,81 (11,74)	70,80 (16,38)	69,41 (12,85)	69,34 (13,80)																																																																																																																																																																		
Індекс маси тіла (кг/м ²)																																																																																																																																																																						
Середнє (СВ)	25,11 (3,80)	26,05 (5,23)	25,14 (3,56)	25,43 (4,27)																																																																																																																																																																		
Раса																																																																																																																																																																						
Японці	103 (100,0)	102 (100,0)	103 (100,0)	308 (100,0)																																																																																																																																																																		
Статус курця																																																																																																																																																																						
Поточний курець	28 (27,2)	21 (20,6)	29 (28,2)	78 (25,3)																																																																																																																																																																		
Ніколи не палив	38 (36,9)	43 (42,2)	37 (35,9)	118 (38,3)																																																																																																																																																																		
Колишній курець	37 (35,9)	38 (37,3)	37 (35,9)	112 (36,4)																																																																																																																																																																		
Функція нирок																																																																																																																																																																						
Нормальна	65 (63,1)	71 (69,6)	66 (64,1)	202 (65,6)																																																																																																																																																																		
Незначне порушення функції нирок	38 (36,9)	31 (30,4)	37 (35,9)	106 (34,4)																																																																																																																																																																		
Помірне порушення функції нирок	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)																																																																																																																																																																		
Важка ниркова недостатність	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)																																																																																																																																																																		
Термінальна стадія ниркової недостатності	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)																																																																																																																																																																		
HbA _{1c} (%)																																																																																																																																																																						
Середнє (СВ)	6,23 (1,02)	6,01 (0,85)	6,20 (0,89)	6,15 (0,93)																																																																																																																																																																		
Рівень глюкози в плазмі натще (ммоль/л)																																																																																																																																																																						
N	102	102	102	306																																																																																																																																																																		
Середнє (СВ)	9,22 (2,08)	9,15 (1,81)	9,52 (1,98)	9,30 (1,96)																																																																																																																																																																		
Тривалість діабету (років)																																																																																																																																																																						
Середнє (СВ)	7,99 (5,22)	7,83 (6,87)	8,10 (6,67)	7,97 (6,29)																																																																																																																																																																		
МДЖН рШКФ (мл/хв/1,73 м ²)																																																																																																																																																																						
N	103	102	103	308																																																																																																																																																																		
Середнє (СВ)	96,73 (19,67)	103,2 (21,97)	97,96 (18,62)	99,28 (20,2)																																																																																																																																																																		
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Ключова підтримуюча вторинна кінцева точка ефективності - Зміна HbA_{1c}</p> <p>- Значуще більше зниження рівнів HbA_{1c} від вихідного рівня до 30тижня спостерігалось при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг</p>																																																																																																																																																																					

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

- Робастність результатів основного аналізу MMRM була підтверджена чотирма аналізами чутливості, які всі повернули значущі РРМЛ.

Ключова допоміжна вторинна кінцева точка ефективності - Зміна у масі тіла

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

- Робастність результатів основного аналізу MMRM була підтверджена чотирма аналізами чутливості, які всі повернули значущі РРМЛ.

4 аналізи чутливості показали, що подібні РРМЛ складають від -1,69 кг [-2,55; -0,84]_{95% ді} до -1,84 кг [-2,63; -1,05]_{95% ді} із семаглутидом 0,5 мг проти додаткового лікування ППП та -3,15 кг [-3,96; -2,33]_{95% ді} до -3,35 кг [-4,14; -2,56]_{95% ді} із семаглутидом 1,0 мг проти додаткового ППП, що підтримує значущу втрату ваги.

Інші підтримуючі вторинні кінцеві точки ефективності

Цілі HbA_{1c}

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

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

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

Метаболізм глюкози

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

Кров'яний тиск

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

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

	<ul style="list-style-type: none"> - Шлунково-кишкові розлади були НЯ, про які найчастіше повідомляли у цьому дослідженні. Шлунково-кишкові НЯ (ШКНЯ), про які найчастіше ($\geq 5\%$) повідомляли були: «запор», «нудота», «діарея», «дискомфорт у животі» за спаданням, про які повідомлялось із більшою частотою та більшою часткою пацієнтів із кожною із доз семаглутиду, ніж із ситагліптином. Частка суб'єктів, які повідомляли про 3 БТ, які зустрічаються найбільше, були: «запор» (14,6%, 11,8% та 3,9% у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно), «нудота» (10,7%, 12,7% та 0% у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно) та «діарея» (6,8%, 8,8% та 1,9% у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно). Частота виникнення ШКНЯ зростала із збільшенням дози семаглутиду (91,7 та 130,1 явищ на 100 ПРВ у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно). - Більшість явищ відбувалися протягом перших 16 тижнів лікування, а медіана тривалості ШКНЯ варіювалась залежно від лікування та типів явищ. - Більшість НЯ були легкими або середніми за ступенем тяжкості, і жоден суб'єкт не повідомляв про шлунково-кишкові СНЯ. <p>- Серцево-судинні розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> - Було 2 явища, підтвержені ЕАС, безсимптомний ІМ та черезшкірна реваскуляризація, обидва з яких були у груп семаглутиду 0,5 мг. Безсимптомний ІМ також класифікувався як медичне явище, що представляє особливий інтерес (МАСЕ). Загалом про 19 серцево-судинних явищ повідомляли 17 суб'єктів дослідження (6, 7 та 6 явищ, про які повідомляли 4, 7 та 6 суб'єктів дослідженні у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно). Частота та інтенсивність виникнення серцево-судинних явищ були порівнянними серед 3 груп лікування. Всього було 3 СНЯ, і всі вони спостерігались у групі семаглутиду 0,5 мг; 1 з цих явищ (введення коронарного артеріального стента) було підтверджено ЕАС. Жодне з цих явищ не призвело до передчасного припинення застосування досліджуваного препарату, і не було виявлено відмінностей у типі та частоті явищ. - Суб'єкти дослідження у всіх 3 групах лікування повідомляли про збільшення частоти пульсу від початкового рівня до кінця лікування (4,54 уд/хв у групі семаглутиду 0,5 мг, 6,08 уд/хв у групі семаглутиду 1,0 мг та 1,14 уд/хв у групі ситагліптину). Збільшення частоти пульсу від вихідного рівня до кінця лікування значуще відрізнялося для обох доз семаглутиду порівняно із ситагліптином. - Загалом, частка пацієнтів з відхиленнями від норми у електрокардіограмах (ЕКГ) була подібною серед груп лікування для більшості категорій відхилень, і більшість (92,8-97,6%) вимірювань були «нормальними» на вихідному рівні та на 30 тижні, без явної різниці між групами лікування. У одного (1) суб'єкта дослідження в групі лікування ситагліптином відбувся зсув від «нормального» до «значення, яке відхилялось від
--	---

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

- Панкреатит

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

- Гепатобіліарні розлади

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

- Новоутворення

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

	<p>типом (тканина або орган походження) та класом (доброякісні та злоякісні) у всіх 3 групах лікування. Під час пошуку MedDRA група семаглутиду 0,5 мг повідомляла про дещо більшу кількість явищ, пов'язаних з новоутвореннями, ніж групи семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину (11 явищ, про які повідомляли 7 суб'єктів дослідження у групі семаглутиду 0,5 мг; 4 явища, про які повідомляли 4 суб'єкти дослідження у групі семаглутиду 1,0 мг; 8 явищ, про які повідомляли 5 суб'єктів дослідження у групі ситагліптину).</p> <ul style="list-style-type: none"> - У цьому дослідженні не було підтверджено ЕАС новоутворень щитовидної залози, тоді як 1 виявлено за допомогою пошуку MedDRA у групі ситагліптину. - Захворювання щитовидної залози <ul style="list-style-type: none"> - Не було підтверджених ЕАС явищ захворювань щитовидної залози, що вимагали тиреоїдектомії та новоутворень щитовидної залози. - Не було клінічно значущих змін середнього та індивідуального рівнів кальцитоніну протягом періоду лікування в межах або між групами лікування. - Порушення функції нирок: <ul style="list-style-type: none"> - Під час дослідження повідомлялося про декілька випадків НЯ, пов'язаних з широким стандартизованим пошуковим запитом SMQ «гостра ниркова недостатність» (1 явище у групі семаглутиду 0,5 мг та 1 – у групі ситагліптину). Обидва явища були несерйозними, і жодне з них не призвело до припинення лікування. - Не спостерігалось клінічно значущих змін будь-яких лабораторних показників нирок або аналізів сечі протягом часу в межах групи групах та між групами лікування. - НЯ, пов'язані з імуногенністю та реакції на місці ін'єкції <ul style="list-style-type: none"> - Загалом про 12 випадків алергічної реакції повідомили 12 суб'єктів дослідження. Дванадцять (12) явищ у 11 суб'єктів дослідження були пов'язані із розладами з боку шкіри: 2 явища у 2 суб'єктів дослідження у групі семаглутиду 0,5 мг, 3 явища у 3 суб'єктів дослідження у групі семаглутиду 1,0 мг та 7 явищ у 6 суб'єктів дослідження у групі ситагліптину. Повідомлялося про одне (1) явище «порушення зору» у 1 суб'єкта дослідження із застосуванням семаглутиду 0,5 мг. Усі явища були несерйозними, легкого та середнього ступеня тяжкості, і повідомлялося, що вони не пов'язані з досліджуваним препаратом. - Один (1) суб'єкт дослідження групи семаглутиду 1,0 мг мав позитивний результат на антисемаглутидні антитіла (3,47% В/Т) і перехресно не реагував з ендogenous GLP-1. Під час подальшого спостереження цей суб'єкт дослідження знову став негативним до антитіл, і тому нейтралізуючий ефект <i>in vitro</i> не оцінювався. - Про дві (2) явища імуннокомплексного захворювання повідомляли 2 суб'єкти дослідження, 1 у групі семаглутиду 0,5 мг та 1 у групі ситагліптину. Явище «присутності білку в сечі» сталося в групі ситагліптину, і його зв'язок із досліджуваним
--	---

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор


(підпис)
Мороз Владислав Вадимович

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ

про клінічне випробування № 27

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордiск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордiск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ефективність і безпека семаглутиду у порівнянні з дулаглутидом в якості додатку до метформіну при застосуванні у пацієнтів з діабетом 2-го типу.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3b
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 6 січня 2016 року Дата завершення: 19 травня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне	Болгарія: 6 центрів; Хорватія: 6 центрів; Фінляндія: 6 центрів; Німеччина: 6 центрів; Греція: 8 центрів; Гонконг: 1 центр; Індія: 22 центри; Ірландія: 5 центрів; Латвія: 3 центри; Литва: 5 центрів; Португалія: 4 центри; Румунія: 7 центрів; Словачія: 6 центрів;

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

	<p>без підвищення дози згідно з інструкцією до медичного застосування. Доза, яка була призначена пацієнтам при рандомізації, не повинна була змінюватися в ході випробування, за винятком ситуацій, пов'язаних з безпекою. Лікування можна було припинити, якщо це було необхідно з причин безпеки за підозрою наявності зв'язку з препаратом випробування; в таких випадках лікування не відновлювали, за винятком тих ситуацій, коли виключалась підозра наявності гострого панкреатиту. Лікування продовжували до Візиту 9 наприкінці 40-го тижня. Останнім запланованим візитом кожного пацієнта був завершальний візит, що відбувався через 5 тижнів після фактичної дати останнього візиту, призначеного для застосування ліків. Компанія "Ново Нордиск" створила внутрішній комітет з питань безпеки застосування семаглутиду для постійного спостереження за питаннями безпеки за "сліпими" даними щодо безпеки. Комітет з безпеки відповідав за загальне спостереження за безпекою в ході цього випробування, а також всіх інших випробувань із застосуванням семаглутиду. Було створено комітет незалежних зовнішніх експертів з вивчення випадків небажаних явищ (англ. "External Event Adjudication Committee", скор. "ЕАС") для оцінки "сліпих" даних, який здійснював постійну оцінку вибраних явищ на основі заздалегідь визначених критеріїв. Мета такої експертної оцінки полягала в тому, щоб незалежні зовнішні медичні експерти узгоджено оцінювали явища за стандартизованими критеріями.</p>								
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Чоловіки та жінки віком ≥ 18 років під час підписання інформованої згоди; пацієнти з діагнозом Д2Т протягом принаймні ≥ 90 днів перед скринінгом; пацієнти повинні були бути на стабільному лікуванні метформіном (≥ 1500 мг щоденно або максимальна переносима доза) протягом принаймні 90 днів перед скринінгом. Глікозильований гемоглобін (HbA1c): 7,0-10,5% (53-91 ммоль/моль) (включаючи обидві границі цього діапазону).</p>								
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Семаглутид розчин для ін'єкцій, 1,34 мг/мл у заздалегідь наповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл вводили в дозах 0,5 мг або 1,0 мг один раз на тиждень шляхом ін'єкції п/ш або у стегно, або у живіт, або у верхню частину руки в будь-який час протягом дня, незалежно від прийому їжі. Номери серій семаглутиду і дати закінчення терміну придатності наведені нижче:</p> <table border="1" data-bbox="528 1563 1417 1704"> <thead> <tr> <th>Препарат випробування</th> <th>Доза</th> <th>Номер серії</th> <th>Дата закінчення терміну придатності</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Семаглутид 1,34 мг/мл</td> <td>0,5 мг або 1,0 мг на тиждень</td> <td>DV40174 EV40071 EV40078</td> <td>10 червня 2017 року 27 жовтня 2017 року 16 червня 2017 року</td> </tr> </tbody> </table>	Препарат випробування	Доза	Номер серії	Дата закінчення терміну придатності	Семаглутид 1,34 мг/мл	0,5 мг або 1,0 мг на тиждень	DV40174 EV40071 EV40078	10 червня 2017 року 27 жовтня 2017 року 16 червня 2017 року
Препарат випробування	Доза	Номер серії	Дата закінчення терміну придатності						
Семаглутид 1,34 мг/мл	0,5 мг або 1,0 мг на тиждень	DV40174 EV40071 EV40078	10 червня 2017 року 27 жовтня 2017 року 16 червня 2017 року						
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Дулаглутид розчин для ін'єкцій, 0,75 мг/0,5мл або 1,5 мг/0,5 мл у заздалегідь наповненій шприц-ручці вводили в дозах 0,75 мг або 1,5 мг один раз на тиждень ін'єкцією п/ш або у стегно, або у живіт, або у верхню частину руки в будь-який час протягом дня, незалежно від прийому їжі. Номери серій дулаглутиду і дати закінчення терміну придатності наведені нижче:</p>								

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

кращий, ніж при застосуванні дулаглотиду 1,5 мг.

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

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

Визначення вибірок для аналізу.

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

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

Періоди спостереження.

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

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

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

Статистичний аналіз.

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

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

	<p>рандомізації лікування або до початку застосування резервної терапії, були введені в якості залежних змінних; варіант лікування та країна були включені в якості фіксованих чинників, а початковий показник HbA_{1c} – як коваріата. Всі чинники по кожному окремому візиту групувалися. Було застосовано неструктуровану коваріантну матрицю для вимірювань HbA_{1c} в межах даних одного й того ж пацієнта. Відсутні дані вважалися за випадково пропущені на довільній основі (англ. "missing-at-random", скор. "MAR").</p> <p>Підтверджувальна вторинна кінцева точка: зміна маси тіла від початку до 40-го тижня.</p> <p>Цю кінцеву точку аналізували за допомогою моделі такого ж типу, що й первинну кінцеву точку, але замість початкового показнику HbA_{1c} в якості коваріати використовували початкову масу тіла.</p> <p>Гіпотези.</p> <p>Шість підтверджувальних гіпотез були перевірені шляхом зваженої закритої процедури перевірки із застосуванням поправки Бонферроні. Початкове призначення загального рівня значущості $\alpha = 0,05$ (двобічний) було порівню розподілено між даними неменшої ефективності при дозах двох рівнів. Місцевий рівень значущості (α_{local}) був би переміщений, якщо б гіпотеза була підтверджена згідно з вагою, наданою зваженими ребрами між гіпотезами.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Показник HbA_{1c} при застосуванні семаглютиду 0,5 мг не гірший, ніж при застосуванні дулаглютиду 0,75 мг. • Параметр щодо маси тіла при застосуванні семаглютиду 0,5 мг кращий, ніж при застосуванні дулаглютиду 0,75 мг. • Показник HbA_{1c} при застосуванні семаглютиду 0,5 мг кращий, ніж при застосуванні дулаглютиду 0,75 мг. • Показник HbA_{1c} при застосуванні семаглютиду 1,0 мг не гірший, ніж при застосуванні дулаглютиду 1,5 мг. • Параметр щодо маси тіла при застосуванні семаглютиду 1,0 мг кращий, ніж дулаглютиду 1,5 мг. • Показник HbA_{1c} при застосуванні семаглютиду 1,0 мг кращий, ніж при застосуванні дулаглютиду 1,5 мг. <p>Аналіз чутливості.</p> <p>З метою дослідження надійності результатів первинного аналізу стосовно, наприклад, відсутніх даних, був проведений аналіз чутливості як для первинної кінцевої точки, так і для</p>
--	--

підтверджувальних вторинних кінцевих точок.

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності.

1. Частка пацієнтів, у яких на 40-й тиждень був досягнутий цільовий рівень $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ [≤ 48 ммоль/моль; цільовий показник лікування за рекомендацією Американської асоціації клінічних ендокринологів (англ. "American Association of Clinical Endocrinologists", скор. "AAACE")].

2. Зміна ГПН від початку до 40-го тижня.

3. Зміна рівня ліпідів натщесерце від початку до 40-го тижня.

4. Зміна САТ та ДАТ від початку до 40-го тижня.

5. Зміна показників в балах за результатами відповіді на пункти анкети опитування DTSQs від початку до 40-го тижня.

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

Допоміжні вторинні кінцеві точки щодо безпеки.

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

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

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

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

	<ul style="list-style-type: none"> • Шанси виникнення "тяжкої або підтвердженої результатами аналізу ГК симптоматичної гіпоглікемії" при лікуванні семаглутидом або дулаглутидом суттєво не відрізняються. Важливі сфери щодо безпеки. • Порушення з боку шлунково-кишкового тракту. <ul style="list-style-type: none"> ○ ШКНЯ (клас КСО "Порушення з боку шлунково-кишкового тракту") були найчастішими зареєстрованими НЯ. ШКНЯ, про які повідомляли $\geq 5\%$ пацієнтів у будь-якій групі лікування, були НЯ "нудота", "діарея", "блювання" та "закреп" (що наведені тут у порядку зменшення частоти випадків). Частка пацієнтів, які повідомляли про такі НЯ, була порівнянною в групах пацієнтів, які отримували семаглутид 0,5 мг (5,3-22,6%), 1,0 мг (4,7-21,0%) та дулаглутид 1,5 мг (5,9-20,1%), але меншою при застосуванні дулаглутиду 0,75 мг (3,3-13,0%), за винятком діареї, про яку повідомлялося частіше тими, хто отримував дулаглутид 1,5 мг (17,7%), ніж пацієнтами інших груп лікування (7,7-14,3%). ○ НЯ були здебільшого легкого або помірною ступеня тяжкості. Дванадцять (12) пацієнтів повідомили про 14 серйозних ШКНЯ: 4 випадки у 3 пацієнтів, які отримували семаглутид 0,5 мг; 7 випадків у 6 пацієнтів, які отримували семаглутид 1,0 мг; 1 випадок у пацієнта, який отримував дулаглутид 0,75 мг та 2 випадки у 2 пацієнтів, які отримували дулаглутид 1,5 мг. СНЯ реєструвалися під різними діагнозами, без групування за РТ. ○ В цілому, про виникнення ШКНЯ повідомлялося переважно протягом перших 12 тижнів лікування. • Порушення з боку серцево-судинної системи. <ul style="list-style-type: none"> ○ Експертним висновком у 16 пацієнтів було підтверджено шістнадцять (16) серцево-судинних НЯ: 3, 2, 5 та 6 в групах застосування семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглутиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Три з цих підтверджених випадків були з летальним кінцем. ○ Посилення частоти пульсу від початку до кінця лікування було значно більшим при застосуванні семаглутиду 1,0 мг (3,96 уд./хв.), ніж дулаглутиду 1,5 мг (2,42 уд./хв.) при ETD 1,55 уд./хв. (0,15; 2,95)_{95%} ді. Таке посилення при застосуванні менших доз семаглутиду і дулаглутиду суттєво не відрізнялось (2,09 уд./хв. у порівнянні з 1,56 уд./хв. відповідно). ○ Протягом випробування частка пацієнтів з "клінічно важливим відхиленням від норми" результатів ЕКГ була невеликою в усіх групах лікування без значущої різниці між групами. • Діабетична ретинопатія. <ul style="list-style-type: none"> ○ Загалом у 9 пацієнтів було зареєстровано дев'ять (9) НЯ діабетичної ретинопатії (2, 2, 2, та 3 випадки при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглутиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно), про один з яких повідомлялося після періоду "в ході лікування". Всі ці випадки були несерйозними, з діагнозом, що був поставлений шляхом
--	---

	<p>звичайної перевірки зору, і повідомлення про них не було спричинене виникненням будь-яких симптомів; в жодному з цих випадків не було застосовано жодне лікування. Жодний з цих випадків не призвів до передчасного припинення застосування відповідного препарату.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Панкреатит. <ul style="list-style-type: none"> ○ Випадків панкреатиту, підтверджених експертним висновком ЕАС, не було. ○ На 40 тиждень при всіх варіантах лікування середній рівень активності ліпази та амілази зростав на 16-22% та 22-32% відповідно, без статистично значущої різниці між групами лікування. ○ Кількість пацієнтів, у яких принаймні один раз протягом випробування рівень активності амілази або ліпази був відповідно більш ніж в два рази або в п'ять разів вищим, ніж верхня границя діапазону норми (англ. "Upper Limit of Normal", скор. "ULN"), була невеликою і в різних групах лікування порівнянною. • Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів. <ul style="list-style-type: none"> ○ Загалом у 18 пацієнтів було зареєстровано 20 пов'язаних із захворюванням жовчного міхура НЯ: 2, 5, 4 та 9 випадків при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглутиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Шість (6) з них були СНЯ: 1 при застосуванні семаглутиду 1,0 мг та 5 – дулаглутиду 1,5 мг (2 СНЯ в одного того ж пацієнта). Більшість випадків були одноразовими, виникли в окремих пацієнтів і жоден з них не призвів до передчасного припинення лікування. ○ Загалом у 32 пацієнтів було зареєстровано 35 пов'язаних із захворюванням печінки НЯ зі схожою частотою випадків в різних групах лікування: 7, 9, 11 та 8 випадків при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглутиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Один (1) випадок ("цироз печінки" при застосуванні дулаглутиду 0,75 мг) був СНЯ, що призвів до передчасного припинення прийому препарату лікування. Жодні інші НЯ не призвели до передчасного припинення лікування. ○ Взагалі, картина показників, виміряних в ході печінкових проб, була мінливою: у двох пацієнтів показник активності аспаратамінотрансферази (АСТ) перевищував ULN у понад п'ять разів, а в одного пацієнта рівень загального білірубіну (англ. "total bilirubin", скор. "TBIL") – у понад три рази, тоді як відхилення від норми рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) або алкалінфосфатази (ALP) не спостерігалися. Протягом випробування не спостерігалось випадків, коли АЛТ або АСТ перевищували би ULN у понад три рази при одночасних рівнях TBIL у понад 2 рази вищих, як і не було випадків, які відповідали б критеріям за законом Хая. • Неоплазми. <ul style="list-style-type: none"> ○ Загалом у 11 пацієнтів експертами ЕАС було підтверджено 11 випадків в якості випадків злоякісного новоутворення (в тому числі один випадок неоплазми щитоподібної залози): 3, 3, 1 та 4 випадки при застосуванні семаглутиду 0,5 мг;
--	---

	<p>1,0 мг та дулаглютиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. В одному (1) з чотирьох випадків неоплазми в групі застосування дулаглютиду 1,5 мг підтверджена експертами ЕАС дата виникнення явища припадала на період після завершення періоду спостереження "в ході випробування". Більшість випадків виникнення неоплазм були одиничними, зареєстрованими в окремих пацієнтів і не належали до групових категорій КСО/термінів переважного користування, тканин або органів походження.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Захворювання щитоподібної залози. <ul style="list-style-type: none"> ○ Було зареєстровано 2 підтверджених експертами ЕАС випадки захворювання щитоподібної залози (обидва – неоплазма щитоподібної залози): один випадок при застосуванні семаглютиду 0,5 мг та один – дулаглютиду 1,5 мг (злоякісна). Випадок неоплазми щитоподібної залози при застосуванні семаглютиду 0,5 мг був виявлений експертами ЕАС випадково в ході розгляду іншого випадку неоплазми (пухлина шиї). В ході резекції великої пухлини у лівій частині шиї у пацієнта була здійснена тиреоїдектомія і вузли, що були виявлені у щитоподібній залозі, були визнані неоплазмою щитоподібної залози неklasифікованої категорії злоякісної пухлини. ○ Жодний із зареєстрованих випадків не був пов'язаний із С-клітинною патологією або МРЦЗ [медулярний рак щитоподібної залози (англ. "Medullary Thyroid Cancer", скор. "МТС")]. ○ Протягом періоду лікування ані в межах окремих груп, ані поміж групами не спостерігалось клінічно важливих змін показників кальцитоніну. • Порушення функції нирок. <ul style="list-style-type: none"> ○ Загалом у 7 пацієнтів було зареєстровано 7 випадків явищ з боку нирок: 2, 3, 1 та 1 випадок при застосуванні семаглютиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглютиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Всі випадки були несерйозними і жодний з них не призвів до передчасного припинення лікування. ○ Протягом періоду лікування ані в межах окремих груп, ані поміж групами не спостерігалось клінічно важливих змін параметрів лабораторного дослідження функції нирок. • Алергічні реакції та реакції в місці ін'єкції. <ul style="list-style-type: none"> ○ Загалом у 37 пацієнтів було зареєстровано 50 алергічних реакцій: 12, 9, 22 та 7 випадків при застосуванні семаглютиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглютиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Один (1) з них ("гіперчутливість" при застосуванні семаглютиду 1,0 мг) був СНЯ і призвів до передчасного припинення лікування; результати тесту на антитіла до семаглютиду у цього пацієнта були негативними. Крім того, 7 несерйозних НЯ (у 4 пацієнтів) призвели до передчасного припинення лікування: по одному випадку при застосуванні семаглютиду 0,5 мг та 1,0 мг та 5 випадків у двох пацієнтів, які отримували дулаглютид 0,75 мг. ○ Загалом у 22 пацієнтів було зареєстровано 37 випадків
--	---

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

- Медичні помилки і передозування.
 - Загалом у 13 пацієнтів було зареєстровано 15 НЯ, пов'язаних з медичною помилкою та з передозуванням: 4, 5, 2 та 4 випадки при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, 1,0 мг, дулаглутиду 0,75 мг та 1,5 мг відповідно. Одне (1) СНЯ ("спроба суїциду") було зареєстровано при застосуванні дулаглутиду 0,75 мг і дослідник оцінив його як навряд чи пов'язане з препаратом випробування. Одне (1) несерйозне НЯ при застосуванні семаглутиду 1,0 мг ("ненавмисне передозування") призвело до передчасного припинення лікування.
- Випадки у сфері безпеки щодо передачі збудників інфекції із препаратом випробування не зареєстровані.
- Рідкі явища.
 - Загалом у 42 пацієнтів було виявлено 49 рідких явищ із частотою від 3,5-4,7 випадку на 100 РУЕ при застосуванні семаглутиду та 6,1-6,3 випадку на 100 РУЕ при застосуванні дулаглутиду, три з яких були летальними. Жодний з випадків рідких явищ не призвів до передчасного припинення лікування.
 - Було 5 категорій РТ небажаних явищ, за якими було зареєстровано понад 1-2 випадки; НЯ "миготлива аритмія", "шлуночкова екстрасистолія" та "атріовентрикулярна блокада 1 ступеня" розглядалися в контексті групового терміну високого рівня (ГТВР) (англ. "High-Level Group Term", скор. "HLGT") "серцеві аритмії", причому кількість випадків при застосуванні дулаглутиду (загалом 21 випадок у 18 пацієнтів) була більшою, ніж при застосуванні семаглутиду (10 випадків у 10 пацієнтів). Три (3) випадки виникли після періоду "в ході лікування", а для багатьох СНЯ існували вірогідні альтернативні варіанти етіології. Крім того, 3 НЯ "синкопе" були зареєстровані при застосуванні семаглутиду 1,0 мг; всі вони були несерйозними. Один (1) випадок був зареєстрований як пов'язаний з вазовагальною реакцією, а ще два – при одночасному ШКНЯ; протягом випробування жодний з цих пацієнтів не повідомляв про виникнення СНЯ. Три (3) несерйозні НЯ "лейкопенія" були зареєстровані у двох пацієнтів, які отримували семаглутид 0,5 мг.

Інші клінічні лабораторні обстеження, фізичне обстеження і вагітність.

- Клінічно важливі зміни результатів біохімічних або гематологічних параметрів лабораторних досліджень, які не входять до важливих сфер безпеки, не спостерігалися.
- В результатах фізичного обстеження не виявлено клінічно важливих відмінностей між групами лікування.
- Один випадок вагітності був зареєстрований в групі застосування

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Генеральний Директор

Мороз Владислав Вадимович

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ

про клінічне випробування № 28

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic		
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія		
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск		
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так	<input type="checkbox"/> Ні	Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SUSTAIN 11 Вплив семаглутиду (один раз на тиждень) у порівнянні з інсуліном аспарт (тричі на день), як додаткове лікування до метформіну та оптимізованого інсуліну гларгіну (100 ОД) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. 52-тижневе, багатокентрове, багатонаціональне, відкрите, активно контрольоване, двохвісне, паралельне, рандомізоване дослідження у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу." НОМЕР ДОСЛІДЖЕННЯ: NN9535-4386		
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3b		
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 01 жовтня 2018 Основна дата завершення: 22 лютого 2021 Дата завершення дослідження: 22 лютого 2021		
8. Країни, де проводилося клінічне	Дослідження проводилось в наступних 21 країнах: Боснія і Герцеговина; Болгарія; Хорватія; Чехія; Естонія; Німеччина; Греція; Угорщина; Індія; Латвія; Литва; Македонія;		

випробування	Польща; Португалія; Румунія; Сербія; Словаччина; Словенія; Південна Африка; Іспанія; Туреччина.
9. Кількість досліджуваних	<p>Приблизно 3 144 особи були перевірені для відбору 1 736 осіб, яким випадковим чином було призначено один раз на тиждень підшкірне введення семаглутиду або інсуліну аспарт тричі на день. Загалом було рандомізовано 1 748 осіб.</p> <p>З рандомізованих осіб 96,2% завершили дослідження, а 93,4% завершили лікування.</p> <p>Для семаглутиду порівнянно з інсуліном аспарт було зафіксовано 24 (2,7%) порівняно з 43 (4,9%) вилучення від дослідження.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета:</p> <p>Порівняти ефект одноразового підшкірного введення семаглутиду щотижня на контроль глікемії порівняно з інсуліном аспарт тричі на день, обидва як додаток до метформіну та оптимізованого інсуліну гларгіну (100 ОД) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.</p> <p>Ціль:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна від початкових даних до 52-го тижня у рівні HbA1c (%-пункт) <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Демонструвати, що одноразове підшкірне введення семаглутиду щотижня має менший ризик важких гіпоглікемічних епізодів порівняно з інсуліном аспарт тричі на день, обидва як додаток до метформіну та оптимізованого інсуліну гларгіну (100 ОД) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. • Порівняти ефект одноразового підшкірного введення семаглутиду щотижня порівняно з інсуліном аспартом тричі на день, обидва як додаток до метформіну та оптимізованого інсуліну гларгіну (100 ОД) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу щодо: <ul style="list-style-type: none"> • маси тіла • ліпідів • кров'яного тиску • якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я • безпеки
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження було проведено в рамках програми розвитку фази 3b для одноразового на тиждень семаглутиду з метою вивчення ефективності та безпеки одноразового підшкірного введення семаглутиду щотижня порівняно з інсуліном аспартом тричі на день, обидва як додаток до метформіну та оптимізованого інсуліну гларгіну 100 ОД у пацієнтів з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу.</p> <p>Семаглутид може бути ефективною та простою альтернативою болюсному інсуліну для вдосконалення режиму базального інсуліну у пацієнтів з пізнім етапом цукрового діабету 2 типу, з меншим ризиком гіпоглікемії та набору ваги.</p> <p>Всі пацієнти були проінформовані про ризики та користь від участі в дослідженні та надали свою згоду до початку будь-яких дій у рамках дослідження. Пацієнти були покриті страховкою спонсора</p>

	відповідно до місцевих законодавчих вимог.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Чоловік або жінка, вік ≥ 18 років на момент підписання інформованої згоди. • Діагностовано цукровий діабет 2-го типу ≥ 180 днів до дня скринінгу. • Лікується базальним інсуліном один раз на день або двічі на день ≥ 90 днів до дня скринінгу. • Стабільна щоденна доза протягом 90 днів до дня скринінгу наступних протидіабетичних засобів або комбінованих схем: Будь-які форми метформіну (≥ 1500 мг до ≤ 3000 мг або максимальна переносима або ефективна доза, зазначена в медичній картці суб'єкта), самостійно або в комбінації (включаючи комбіновану фіксовану дозу) з одним додатковим пероральним протидіабетичним засобом із наступних: сульфонілсечовини, меглітиніди, інгібітори дипептидилпептидази-4 або альфа-глюкозидазні інгібітори. • HbA1c $> 7,5\%$ до $\leq 10,0\%$ (>58 ммоль/моль до ≤ 86 ммоль/моль). <p>Додатковим критерієм включення, визначеним у протоколі, була: Потреба та бажання піддатися інтенсифікації лікування засобами, що досліджуються в цьому дослідженні, з метою досягнення рівня HbA1c від 6,5% до 7,5% (включно) (від 48 ммоль/моль до 58 ммоль/моль), як це визначено дослідником.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид (Оземпик) який вводився за допомогою попередньо наповненої шприц-ручки PDS290 з картриджем об'ємом 1,5 мл, що містить семаглутид у концентрації 1,34 мг/мл. Початкова доза складала 0,25 мг один раз на тиждень, а після 4 тижнів дозу слід збільшити до 0,5 мг. Дозу можна було збільшити до 1 мг після щонайменше 4 тижнів для подальшого покращення глікемічного контролю за розсудом дослідника. Семаглутид слід було вводити один раз на тиждень (в живіт, стегно або верхню частину плеча) в будь-який час доби. Номери серій та терміни придатності для семаглутиду були: GV40056 (22 травня 2020 р.), HP50863 (09 жовтня 2020 р.), HP51788 (08 лютого 2021 р.), HP53352 (08 лютого 2021 р.), JP52029 (24 січня 2022 р.).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Інсулін аспарт (НовоРапід®/НовоЛог®) вводили за допомогою попередньо наповненої шприц-ручки (FlexPen®) з інсуліном аспарт у концентрації 100 ОД/мл. Початкова доза становила 4 МО тричі на день. Коригування дози мали розглядатися двічі на тиждень на підставі попередніх значень SMPG перед прийомом їжі та на ніч за останні 3 дні та індивідуалізованої мети за розсудом дослідника. Інсулін аспарт слід було вводити тричі на день (в живіт, стегно або верхню частину плеча) перед основними прийомами їжі. Номери серій та терміни придатності для інсуліну аспарт були: HP50527 (04 червня 2020 р.), HP51915 (06 вересня 2020 р.), HP52509 (07 листопада 2020 р.), JP51040 (06 липня 2021 р.), JP51650 (04 вересня 2021 р.), JP52525 (24 жовтня 2021 р.).</p>

15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для оцінки ефективності та інших показників безпеки (гіпоглікемічні епізоди, лабораторні дослідження, виміри тіла, SMPG, професійні анкети та життєві показники) період "під час лікування" закінчується на останню дату прийому випробувального продукту з вікном візиту +7 днів відповідно до схеми випробувань. Таким чином, для цих оцінок період "під час лікування" відображає період, протягом якого пацієнти отримують лікування. Розрахунок обсягу вибірки був здійснений з метою забезпечення достатньої потужності для спільного встановлення вищої невідносності, щодо глікемічного контролю, та підтвердження переваги відносно підтверджених ЕАС важких гіпоглікемічних епізодів (ADA), та підтвердження переваги відносно ЕАС підтверджених важких гіпоглікемічних епізодів (ADA), що вимагають госпіталізації, документованої медичної допомоги або є загрозливими для життя, та підтвердження переваги відносно зміни ваги від вихідного показника, семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт.</p> <p>З 1 736 пацієнтів, які були рандомізовані для забезпечення достатньої спільної потужності (85%) для гіпотез щодо підтвердження важких гіпоглікемічних кінцевих точок, було би >99,9% потужності для підтвердження вищої невідносності семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт щодо зміни від вихідного показника до тижня 52 в HbA1c. Це було засновано на випадковому розподілі 1:1, двосторонньому рівні значущості 0,05, t-тесті, припущенні відсутності різниці в лікуванні, невідносному маржі 0,3%-пункту та SD 1,1%-пункту. Як семаглутид, так і інсулін аспарт мають великий вплив на глікемічний контроль, тому консервативний підхід мотивує припущену різницю в лікуванні 0,0%-пункту, а припущений SD базується на програмі SUSTAIN.</p> <p>З вищенаведеними припущеннями, маргінальна потужність для встановлення переваги семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт щодо зміни від вихідного показника до тижня 52 в HbA1c відповідає помилці першого типу.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Гастроінтестинальні розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вища частка суб'єктів повідомляли про події, пов'язані з ГІТ, при застосуванні семаглутиду (31,5%) порівняно з групою лікування інсуліном аспартом (8,8%), і рівень подій був вищим у групі лікування семаглутидом (66,2 в порівнянні з 10,9 подій на 100 пацієнтово-років для інсуліну аспарт). • Для групи лікування семаглутидом більшість подій, пов'язаних з ГІТ, виникли під час періоду ескалації дози; для інсуліну аспарт події були рівномірно розподілені протягом періоду лікування. <p>Гіпоглікемія</p> <ul style="list-style-type: none"> • Всього було розглянуто 26 епізодів потенційно важких гіпоглікемічних епізодів у 20 пацієнтів. З них 4 епізоди у 4 пацієнтів у групі лікування семаглутидом та 7 епізодів у 6 пацієнтів у групі лікування інсуліном аспарт були

	<p>підтверджені ЕАС як важкі гіпоглікемічні епізоди згідно з критеріями ADA протягом періоду "під час лікування". Шість (6) з цих епізодів (у 6 пацієнтів) були описані як важкі гіпоглікемічні епізоди, які вимагали госпіталізації, документованої медичної допомоги або були загрозливими для життя.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нижчу частку суб'єктів спостерігали з важкими або BG-підтвердженими симптоматичними гіпоглікемічними епізодами (класифікація А/Т Ново Нордіск) у групі лікування семаглутидом (15,9%) порівняно з групою лікування інсуліном аспарт (38,0%), що відповідає рівням подій 27,1 та 190,3 на 100 пацієнтово-років для семаглутиду та інсуліну аспарт відповідно. <p>Інші аспекти безпеки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для серцево-судинних захворювань рівень подій був нижчим для семаглутиду, головним чином через більш неважкі, легкі та помірно важкі події порівняно з інсуліном аспарт. • Події в межах областей безпеки, таких як панкреатит, печінкові розлади, гіперглікемія, помилки в прийомі ліків та реакції на місце введення, були трохи нижчими для семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт. • Для інших областей безпеки, включаючи новоутворення та діабетичну ретинопатію, помітних відмінностей між семаглутидом та інсуліном аспарт не було. • Клінічні лабораторні оцінки детальної лабораторної експертизи не викликали жодних побоювань з питань безпеки. Клінічно значущих змін не виявлено в eGFR, креатиніні (оцінено як частина областей безпеки) та в співвідношенні сечовина/креатинін у сечі. <p>Це сумарне узагальнення даних з оцінки безпеки та ефективності семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт.</p>
18. Статистичні методи	<p>Наступні набори аналізу були визначені в протоколі та плані статистичного аналізу (SAP) перед розкриттям:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повний набір аналізу (FAS) - Всі піддані рандомізації. Піддослідні були проаналізовані відповідно до лікування, якому вони були призначені при рандомізації. • Набір аналізу безпеки (SAS) - Всі піддослідні, які були піддані принаймні одній дозі випробувального продукту. Суб'єкти були проаналізовані відповідно до випробувального продукту, отриманого протягом більшості періоду лікування. • Набір аналізу за протоколом (PP) - включав всіх суб'єктів у FAS, які відповідали наступним критеріям: • Не порушували жодних критеріїв включення

	<ul style="list-style-type: none"> • Не виконували жодних критеріїв виключення • Не виконували жодних критеріїв виключення під час попереднього періоду • Не порушували жодних критеріїв рандомізації • Мали валідне вимірювання HbA1c на візиті рандомізації (V8) та/або останньому візиті підготовчого періоду (V7) • Були на випробувальному продукті на V21 (тиждень 22) та мали принаймні одне валідне вимірювання HbA1c на V21 (тиждень 22) <p>Наступні періоди спостережень були визначені в протоколі та SAP перед розкриттям:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Період спостереження "Під час випробування": Цей період спостереження був визначений як період з дати рандомізації до першої дати будь-якої з наступних, обидві включно: <ul style="list-style-type: none"> • дата завершення візиту післяпробного спостереження • дата смерті • дата, коли суб'єкт відкликав згоду • дата останнього контакту з суб'єктами, які були вилучені зі спостереження • Період спостереження "Під час лікування": Цей період спостереження був підсумком періоду спостереження "Під час випробування" і представляв час, протягом якого суб'єкти вважались суб'єктами впливу випробувального продукту. Період спостереження починався з дати першої дози випробувального продукту та закінчувався на специфічну дату завершення відповідно до схеми. Для подій, (за винятком гіпоглікемічних подій), період спостереження закінчувався на першу дату будь-якого з наступних: <ul style="list-style-type: none"> • Візит післяпробного спостереження, P37 (тиждень 57) • Візит післяпробного спостереження при передчасному припиненні (P37A) • Остання дата на випадковому режимі лікування + 42 дні • Кінцева дата для періоду спостереження "Під час випробування"
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Чоловік або жінка, вік ≥ 18 років на момент підписання інформованої згоди</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка</p> <p>Раз на тиждень підшкірний семаглутид покращував контроль глікемії при додаванні до оптимізованого інсуліну гларгін 100 ОД та метформіну. Неefективність була підтверджена для семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт для первинної кінцевої точки, зміни від початкового рівня на 52-му тижні в HbA1c (%-пункти) з ETD - 0.29 %-пункти [-0.38; -0.20] 95% CI. З середнього початкового рівня 8.6%, HbA1c було знижено на:</p> <ul style="list-style-type: none"> • -1.5% пунктів за допомогою семаглутиду • -1.2%-пунктів за допомогою інсуліну аспарт

Надійність первинного аналізу була підтверджена всіма сенситивними аналізами.

Підтверджувальні вторинні кінцеві точки

Для підтверджувальної вторинної кінцевої точки, пов'язаної з ЕАС-підтвердженими важкими гіпоглікемічними епізодами, спостережувана частота подій була низькою в обох групах лікування (0.4 та 0.8 епізодів на 100 PUE з семаглутидом та інсуліном аспарт, відповідно).

Дослідження не змогло підтвердити перевагу щодо часу до першого ЕАС-підтвердженого важкого гіпоглікемічного епізоду від рандомізації до 52-го тижня, з оціненим HR:

- HR 0.649 [0.18; 2.30] 95% CI

Відповідно, ієрархічна процедура тестування інших підтверджувальних кінцевих точок була зупинена. HR не був статистично значущим для часу до першого ЕАС-підтвердженого важкого гіпоглікемічного епізоду, який потребує госпіталізації, документованої медичної допомоги або загрожує життю, з оціненим HR 0.487 [0.09; 2.66] 95% CI.

Зміна ваги тіла

Різниця в лікуванні щодо зміни ваги тіла (кг) від початкового рівня на 52-му тижні була статистично значущою на користь семаглутиду з ETD -6.99 кг [-7.41; -6.57] 95% CI. З середнього початкового рівня ваги тіла 87.9 кг, оцінена зміна ваги тіла на 52-му тижні була:

- -4.1 кг за допомогою семаглутиду
- +2.8 кг за допомогою інсуліну аспарт

Підтримуючі вторинні кінцеві точки, пов'язані з контролем глікемії

Різниця в лікуванні щодо зміни середнього рівня FPG на 52-му тижні була статистично значущою на користь семаглутиду:

- ETD -0.553 ммоль/л [-0.757; -0.348] 95% CI
- Середній 7-точковий профіль SMPG був схожий між двома групами лікування.
- Середній постпрандіальний приріст за всіма прийомами їжі статистично значущо покращився на користь інсуліну аспарт порівняно з семаглутидом:
- ETD 0.3 ммоль/л [0.2; 0.4] 95% CI

Підтримуючі вторинні кінцеві точки, пов'язані з дозами інсуліну

- Щоденна базальна доза інсуліну на 52-му тижні була статистично значущо нижчою з семаглутидом порівняно з інсуліном аспарт з оціненим співвідношенням лікування 0.88 [0.85; 0.92] 95% CI
- Загальне щоденне використання інсуліну на 52-му тижні було статистично значущо нижчим з семаглутидом порівняно з інсуліном аспарт з оціненим співвідношенням лікування 0.46 [0.44; 0.47] 95% CI

Підтримуючі вторинні кінцеві точки, пов'язані з гіпоглікемічними епізодами

Значної різниці між семаглутидом та інсуліном аспарт щодо ризику виникнення ЕАС-підтверджених важких гіпоглікемічних епізодів

від початкового рівня до 52-го тижня не було продемонстровано в цьому дослідженні.

Для наступних підтримуючих вторинних кінцевих точок, пов'язаних з гіпоглікемічними епізодами, статистично значущо нижчі частоти подій спостерігалися з семаглутидом порівняно з інсуліном аспарт, з оціненими співвідношеннями частот:

- Кількість ЕАС-підтверджених важких або BG-підтверджених ($PG < 3.1$ ммоль/л) симптоматичних гіпоглікемічних епізодів:
- RR 0.14 [0.11; 0.18] 95% CI
- Кількість ЕАС-підтверджених важких або BG-підтверджених ($PG \leq 3.9$ ммоль/л) симптоматичних гіпоглікемічних епізодів:
- RR 0.25 [0.20; 0.30] 95% CI
- Кількість ЕАС-підтверджених важких або клінічно значущих ($PG < 3.0$ ммоль/л) гіпоглікемічних епізодів:
- RR 0.15 [0.12; 0.19] 95% CI

Підтримуючі вторинні кінцеві точки, пов'язані з вагою тіла

- Різниця в лікуванні щодо відносної зміни від початкового рівня ваги тіла на 52-му тижні була статистично значущою на користь семаглутиду з ETD -8.03 %-пункти [-8.52; -7.55] 95% CI
- Різниця в лікуванні щодо зміни від початкового рівня ВМІ на 52-му тижні була статистично значущою на користь семаглутиду з ETD -2.5 кг/м² [-2.7; -2.4] 95% CI
- Різниця в лікуванні щодо зміни від початкового рівня окружності талії на 52-му тижні була статистично значущою на користь семаглутиду з ETD -5.31 см [-5.81; -4.80] 95% CI

Підтримуючі вторинні кінцеві точки, пов'язані з кардіоваскулярними параметрами

- Систолічний та діастолічний артеріальний тиск статистично значущо покращився на користь семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт, з ETD:
- Систолічний артеріальний тиск: -3.9 мм рт. ст. [-5.0; -2.7] 95% CI
- Діастолічний артеріальний тиск: -0.8 мм рт. ст. [-1.5; -0.1] 95% CI
- Загальний рівень холестерину статистично значущо покращився на користь семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт, з оціненим співвідношенням лікування 0.98 [0.96; 1.00] 95% CI
- Статистично значущих різниць у рівнях LDL-холестерину, тригліцеридів або HDL-холестерину не спостерігалось між двома групами лікування.

Підтримуючі вторинні кінцеві точки, пов'язані з якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям

- Фізичний компонент опитування SF-36v2 статистично значущо покращився на користь семаглутиду (ETD 0.9 [0.4; 1.5] 95% CI). Для доменів опитувальника SF-36v2 всі оцінені різниці в лікуванні були на користь семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт, зі статистично значущими різницями, спостережуваними для домену фізичної функції (ETD 1.0

	<p>[0.3; 1.7] 95% CI), домену загального здоров'я (ETD 1.4 [0.6; 2.1] 95% CI), домену життєвої енергії (ETD 1.2 [0.5; 1.9] 95% CI) та домену соціального функціонування (ETD 1.0 [0.2; 1.7] 95% CI).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Всі доменні оцінки опитувальника DQLCTQ-R статистично значущо покращилися на користь семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт, з ETD в діапазоні від 1.3 [0.0; 2.6] 95% Звичайно, ось переклад тексту: <p>Первинна кінцева точка Раз на тиждень підшкірний семаглутид покращував контроль глікемії при додаванні до оптимізованого інсуліну гларгін 100 ОД та метформіну. Неefективність була підтверджена для семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт для первинної кінцевої точки, зміни від початкового рівня на 52-му тижні в HbA1c (%-пункти) з ETD -0.29 %-пункти [-0.38; -0.20] 95% CI. З середнього початкового рівня 8.6%, HbA1c було знижено на:</p> <ul style="list-style-type: none"> • -1.5% пунктів за допомогою семаглутиду • -1.2%-пунктів за допомогою інсуліну аспарт <p>Надійність первинного аналізу була підтверджена всіма сенситивними аналізами.</p> <p>Підтверджувальні вторинні кінцеві точки Для підтверджувальної вторинної кінцевої точки, пов'язаної з ЕАС-підтвердженими важкими гіпоглікемічними епізодами, спостережувана частота подій була низькою в обох групах лікування (0.4 та 0.8 епізодів на 100 PYE з семаглутидом та інсуліном аспарт, відповідно). Дослідження не змогло підтвердити перевагу щодо часу до першого ЕАС-підтвердженого важкого гіпоглікемічного епізоду від рандомізації до 52-го тижня, з оціненим HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HR 0.649 [0.18; 2.30] 95% CI <p>Відповідно, ієрархічна процедура тестування інших підтверджувальних кінцевих точок була зупинена. HR не був статистично значущим для часу до першого ЕАС-підтвердженого важкого гіпоглікемічного епізоду, який потребує госпіталізації, документованої медичної допомоги або загрожує життю, з оціненим HR 0.487 [0.09; 2.66] 95% CI.</p> <p>Зміна ваги тіла Різниця в лікуванні щодо зміни ваги тіла (кг) від початкового рівня на 52-му тижні була статистично значущою на користь семаглутиду з ETD -6.99 кг [-7.41; -6.57] 95% CI. З середнього початкового рівня ваги тіла 87.9 кг, оцінена зміна ваги тіла на 52-му тижні була:</p> <ul style="list-style-type: none"> • -4.1 кг за допомогою семаглутиду • +2.8 кг за допомогою інсуліну аспарт <p>Підтримуючі вторинні кінцеві точки, пов'язані з контролем глікемії Різниця в лікуванні щодо зміни середнього рівня FPG на 52-му тижні була статистично значущою на користь семаглутиду:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETD -0.553 ммоль/л [-0.757; -0.348] 95% CI • Середній 7-точковий профіль SMPG був схожий між двома групами лікування. • Середній постпрандіальний приріст за всіма прийомами їжі
--	--

	<p>статистично значущо покращився на користь інсуліну аспарт порівняно з семаглутидом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETD 0.3 ммоль/л [0.2; 0.4] 95% CI <p>Підтримуючі вторинні кінцеві точки, пов'язані з дозами інсуліну</p> <ul style="list-style-type: none"> • Щоденна базальна доза інсуліну на 52-му тижні була статистично значущо нижчою з семаглутидом порівняно з інсуліном аспарт з оціненим співвідношенням лікування 0.88 [0.85; 0.92] 95% CI • Загальне щоденне використання інсуліну на 52-му тижні було статистично значущо нижчим з семаглутидом порівняно з інсуліном аспарт з оціненим співвідношенням лікування 0.46 [0.44; 0.47] 95% CI <p>Підтримуючі вторинні кінцеві точки, пов'язані з гіпоглікемічними епізодами</p> <p>Значної різниці між семаглутидом та інсуліном аспарт щодо ризику виникнення ЕАС-підтверджених важких гіпоглікемічних епізодів від початкового рівня до 52-го тижня не було продемонстровано в цьому дослідженні.</p> <p>Для наступних підтримуючих вторинних кінцевих точок, пов'язаних з гіпоглікемічними епізодами, статистично значущо нижчі частоти подій спостерігалися з семаглутидом порівняно з інсуліном аспарт, з оціненими співвідношеннями частот:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кількість ЕАС-підтверджених важких або BG-підтверджених ($PG < 3.1$ ммоль/л) симптоматичних гіпоглікемічних епізодів: • RR 0.14 [0.11; 0.18] 95% CI • Кількість ЕАС-підтверджених важких або BG-підтверджених ($PG \leq 3.9$ ммоль/л) симптоматичних гіпоглікемічних епізодів: • RR 0.25 [0.20; 0.30] 95% CI • Кількість ЕАС-підтверджених важких або клінічно значущих ($PG < 3.0$ ммоль/л) гіпоглікемічних епізодів: • RR 0.15 [0.12; 0.19] 95% CI <p>Підтримуючі вторинні кінцеві точки, пов'язані з вагою тіла</p> <ul style="list-style-type: none"> • Різниця в лікуванні щодо відносної зміни від початкового рівня ваги тіла на 52-му тижні була статистично значущою на користь семаглутиду з ETD -8.03 %-пункти [-8.52; -7.55] 95% CI • Різниця в лікуванні щодо зміни від початкового рівня ВМІ на 52-му тижні була статистично значущою на користь семаглутиду з ETD -2.5 кг/м² [-2.7; -2.4] 95% CI • Різниця в лікуванні щодо зміни від початкового рівня окружності талії на 52-му тижні була статистично значущою на користь семаглутиду з ETD -5.31 см [-5.81; -4.80] 95% CI <p>Підтримуючі вторинні кінцеві точки, пов'язані з кардіоваскулярними параметрами</p> <ul style="list-style-type: none"> • Систолічний та діастолічний артеріальний тиск статистично значущо покращився на користь семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт, з ETD: • Систолічний артеріальний тиск: -3.9 мм рт. ст. [-5.0; -2.7] 95% CI
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Діастолічний артеріальний тиск: -0.8 мм рт. ст. [-1.5; -0.1] 95% CI • Загальний рівень холестерину статистично значущо покращився на користь семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт, з оціненим співвідношенням лікування 0.98 [0.96; 1.00] 95% CI • Статистично значущих різниць у рівнях LDL-холестерину, тригліцеридів або HDL-холестерину не спостерігалось між двома групами лікування. <p>Підтримуючі вторинні кінцеві точки, пов'язані з якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фізичний компонент опитування SF-36v2 статистично значущо покращився на користь семаглутиду (ETD 0.9 [0.4; 1.5] 95% CI). Для доменів опитувальника SF-36v2 всі оцінені різниці в лікуванні були на користь семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт, зі статистично значущими різницями, спостережуваними для домену фізичної функції (ETD 1.0 [0.3; 1.7] 95% CI), домену загального здоров'я (ETD 1.4 [0.6; 2.1] 95% CI), домену життєвої енергії (ETD 1.2 [0.5; 1.9] 95% CI) та домену соціального функціонування (ETD 1.0 [0.2; 1.7] 95% CI). • Всі доменні оцінки опитувальника DQLCTQ-R статистично значущо покращилися на користь семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт, з ETD в діапазоні від 1.3 [0.0; 2.6] 95% CI (частота симптомів) до 9.5 [7.7; 11.4] 95% CI (задоволеність лікуванням).
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Результати щодо безпеки</p> <p>Загальні небажані події</p> <ul style="list-style-type: none"> • Високий відсоток учасників відчували небажані події у групі з лікуванням семаглутидом (58,5%) порівняно зі згурпою лікування інсуліном аспарт (52,1%); частота подій була вищою для семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт (подій на 100 PYE: 175,0 проти 137,4 для семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт). • Більшість небажаних подій були несерйозними, легкими або помірною ступеня важкості та, за висновком дослідника, ймовірно не пов'язані з препаратом випробування. Для семаглутиду порівняно з інсуліном аспартом, схожий відсоток виявив серйозні події (5,4% проти 4,6%). • Найчастіше небажаною подією в групі з лікуванням семаглутидом були гастроінтестинальні небажані події, з 66,2 подій на 100 PYE у розділі гастроінтестинальних розладів, більшість з яких виникали під час періоду поступового збільшення дози. Для цього розділу та подій зі зменшенням апетиту в розділі розладів обміну речовин та харчування були помітно вищі відсотки учасників з подіями та частота подій для семаглутиду порівняно з інсуліном аспартом. Для інших розділів учасники з подіями та частота подій при застосуванні семаглутиду були подібними або нижчими, ніж у разі застосування інсуліну аспарту. • Частота небажаних подій, визначених дослідником як

	<p>ймовірно пов'язаних або можливо пов'язаних з препаратом випробування, була вищою у випадку застосування семаглутиду (відповідно 34,0 та 33,3 подій на 100 PUE) у порівнянні з інсуліном аспарт (відповідно 3,2 та 3,6 подій на 100 PUE), переважно через гастроінтестинальні небажані події.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Менший відсоток учасників у групі з лікуванням семаглутидом порівняно з групою з лікуванням інсуліном аспартом припиняли участь у випробуванні (2,7% проти 4,9%), причиною цього в більшості випадків було "припинення участі учасником" для більшості випадків припинення участі у групі з лікуванням інсуліном аспартом. <p>Смерть</p> <ul style="list-style-type: none"> • Три (3) небажані події із фатальним наслідком були зафіксовані протягом вступного періоду. • Для 13 учасників була зафіксована небажана подія із фатальним наслідком протягом періоду спостереження під час випробування. З них 12 учасників були випадково призначені на прийом семаглутиду, а 1 учасник був випадково призначений на прийом інсуліну аспарту. Ці фатальні події відбувалися у різних розділах та підгрупах термінів з немає виразного шаблону, за винятком 2 подій пневмонії COVID-19, і переважно були зафіксовані у учасників з численними передсмертними медичними станами. Дослідник вважав усі події ймовірно не пов'язаними з препаратом випробування. • Всі смерті, що виникли під час лікування, були визнані як "смерть, не пов'язана з важкою гіпоглікемією або гострим панкреатитом", за винятком 1 події, що класифікувалася як неможливо визначити через недостатню інформацію. Області уваги з погляду безпеки, включаючи оцінку клінічних лабораторних досліджень <p>Гастроінтестинальні розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вищий відсоток учасників повідомляли про гастроінтестинальні небажані події в групі з лікуванням семаглутидом (31,5%) порівняно з групою з лікуванням інсуліном аспарт (8,8%), і частота подій була вищою в групі з лікуванням семаглутидом (66,2 проти 10,9 подій на 100 PUE для інсуліну аспарт). • Для групи з лікуванням семаглутидом більшість гастроінтестинальних небажаних подій виникали під час періоду поступового збільшення дози; для інсуліну аспарту події були рівномірно розподілені протягом періоду лікування. <p>Гіпоглікемія</p> <ul style="list-style-type: none"> • Всього було розглянуто 26 епізодів потенційно важких гіпоглікемічних епізодів у 20 учасників. З них 4 епізоди в 4 учасників у групі з лікуванням семаглутидом та 7 епізодів в 6 учасників у групі з лікуванням інсуліном аспарт були підтверджені ЕКП як важкі гіпоглікемічні епізоди згідно з
--	---

	<p>критеріями Американської асоціації ендокринологів під час періоду лікування. Шість (6) з цих епізодів (у 6 уч).</p> <p>Результати щодо безпеки</p> <p>Загальні небажані події</p> <ul style="list-style-type: none"> • Високий відсоток учасників відчували небажані події у групі з лікуванням семаглутидом (58,5%) порівняно зі згрупою лікування інсуліном аспарт (52,1%); частота подій була вищою для семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт (подій на 100 PUE: 175,0 проти 137,4 для семаглутиду порівняно з інсуліном аспартом). • Більшість небажаних подій були несерйозними, легкими або помірною ступеня важкості та, за висновком дослідника, ймовірно не пов'язані з препаратом випробування. Для семаглутиду порівняно з інсуліном аспартом, схожий відсоток виявив серйозні події (5,4% проти 4,6%). • Найчастіше небажаною подією в групі з лікуванням семаглутидом були гастроінтестинальні небажані події, з 66,2 подій на 100 PUE у розділі гастроінтестинальних розладів, більшість з яких виникали під час періоду поступового збільшення дози. Для цього розділу та подій зі зменшенням апетиту в розділі розладів обміну речовин та харчування були помітно вищі відсотки учасників з подіями та частота подій для семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт. Для інших розділів учасники з подіями та частота подій при застосуванні семаглутиду були подібними або нижчими, ніж у разі застосування інсуліну аспарт. • Частота небажаних подій, визначених дослідником як ймовірно пов'язаних або можливо пов'язаних з препаратом випробування, була вищою у випадку застосування семаглутиду (відповідно 34,0 та 33,3 подій на 100 PUE) у порівнянні з інсуліном аспарт (відповідно 3,2 та 3,6 подій на 100 PUE), переважно через гастроінтестинальні небажані події. • Менший відсоток учасників у групі з лікуванням семаглутидом порівняно з групою з лікуванням інсуліном аспарт припиняли участь у випробуванні (2,7% проти 4,9%), причиною цього в більшості випадків було "припинення участі учасником" для більшості випадків припинення участі у групі з лікуванням інсуліном аспартом. <p>Смерть</p> <ul style="list-style-type: none"> • Три (3) небажані події із фатальним наслідком були зафіксовані протягом вступного періоду. • Для 13 учасників була зафіксована небажана подія із фатальним наслідком протягом періоду спостереження під час випробування. З них 12 учасників були випадково призначені на прийом семаглутиду, а 1 учасник був випадково призначений на прийом інсуліну аспарт. Ці фатальні події відбувалися у різних розділах та підгрупах термінів з немає виразного шаблону, за винятком 2 подій пневмонії COVID-19, і переважно були зафіксовані у учасників з численними передсмертними медичними
--	---

	<p>станами. Дослідник вважав усі події ймовірно не пов'язаними з препаратом випробування.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Всі смерті, що виникли під час лікування, були визнані як "смерть, не пов'язана з важкою гіпоглікемією або гострим панкреатитом", за винятком 1 події, що класифікувалася як неможливо визначити через недостатню інформацію. Області уваги з погляду безпеки, включаючи оцінку клінічних лабораторних досліджень <p>Гастроінтестинальні розлади</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вищий відсоток учасників повідомляли про гастроінтестинальні небажані події в групі з лікуванням семаглутидом (31,5%) порівняно з групою з лікуванням інсуліном аспарт (8,8%), і частота подій була вищою в групі з лікуванням семаглутидом (66,2 проти 10,9 подій на 100 PUE для інсуліну аспарт). • Для групи з лікуванням семаглутидом більшість гастроінтестинальних небажаних подій виникали під час періоду поступового збільшення дози; для інсуліну аспарту події були рівномірно розподілені протягом періоду лікування. <p>Гіпоглікемія</p> <ul style="list-style-type: none"> • Всього було розглянуто 26 епізодів потенційно важких гіпоглікемічних епізодів у 20 учасників. З них 4 епізоди в 4 учасників у групі з лікуванням семаглутидом та 7 епізодів в 6 учасників у групі з лікуванням інсуліном аспарт були підтверджені ЕКП як важкі гіпоглікемічні епізоди згідно з критеріями Американської асоціації ендокринологів під час періоду лікування. Шість (6) з цих епізодів (у 6 учасників) були повідомлені як важкі гіпоглікемічні епізоди, що вимагали госпіталізації, медичної допомоги або були життєзагрозливими. • Менший відсоток учасників мали важкі або глюкозо-підтверджені симптоматичні гіпоглікемічні епізоди (класифікація Novo Nordisk) у групі з лікуванням семаглутидом (15,9%) порівняно з групою з лікуванням інсуліном аспарт (38,0%), що відповідає частоті подій 27,1 проти 190,3 на 100 ПЗЕ для семаглутиду та інсуліну аспарт відповідно. <p>Інші області уваги з погляду безпеки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для серцево-судинних розладів частота подій була нижчою для семаглутиду, головним чином через більшу кількість несерйозних, легких та помірного ступеня важкості подій у разі застосування інсуліну аспарт. • Небажані події в межах областей уваги з погляду безпеки, таких як панкреатит, печінкові розлади, гіперглікемія, помилки в прийомі лікарських засобів та реакції на місце введення, були трохи меншими для семаглутиду порівняно з інсуліном аспарт. • Для інших областей уваги з погляду безпеки, включаючи новоутворення та діабетичну ретинопатію, не було помітних
--	--

	<p>відмінностей між семаглутидом та інсуліном аспарт.</p> <p>Клінічні лабораторні оцінки</p> <p>Детальна оцінка лабораторних параметрів не викликала жодних побоювань з погляду безпеки. Клінічно значущих змін в еГФР, креатиніні (оцінені в межах областей уваги з погляду безпеки) та відношенні альбуміну до креатиніну в сечі не було виявлено. Показники життєдіяльності, фізичні зміни та інші спостереження, що стосуються безпеки</p> <p>Частота пульсу</p> <p>Середнє спостереження значення частоти пульсу на початковому етапі становило 75,7 ударів за хвилину для семаглутиду та 74,8 ударів за хвилину для інсуліну аспарт</p> <ul style="list-style-type: none"> • Збільшення частоти пульсу статистично значуще відрізнялося між семаглутидом (2,4 ударів за хвилину) та інсуліном аспарт (1,0 ударів за хвилину) з оціненою різницею в лікуванні 1,4 ударів за хвилину [0,6;2,1]95%ДІ. <p>Фізичний огляд</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсоток учасників з "неприродно значущими" результатами фізичного огляду був низьким на всіх візитах, і не було помітної деградації жодного з параметрів, що оцінювалися ні в одній з двох груп лікування протягом випробування. <p>Інші спостереження</p> <ul style="list-style-type: none"> • Випробуванням була зафіксована одна (1) вагітність, проте учасниця ніколи не була піддана впливу препарату випробування. • У випробуванні було зафіксовано 22 технічні скарги, більшість з яких стосувалися наповненої шприц-ручки для інсуліну гларгін.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У цьому 52-тижневому дослідженні, що оцінювало суб'єктів з діабетом 2 типу з неадекватним контролем на оптимізованому інсуліні гларгін 100 ОД та метформіні, яких випадково призначили для лікування семаглутидом для підшкірного введення раз на тиждень або інсуліном аспарт тричі на добу з метою досягнення рівня HbA1c від 6,5% до 7,5%, було зроблено такі висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Глікемічний контроль загалом покращився при лікуванні семаглутидом для підшкірного введення раз на тиждень порівняно з інсуліном аспарт тричі на добу з непогіршенням показників HbA1c. - Кілька суб'єктів мали підтверджені ЕКА-підтверджені важкі гіпоглікемічні епізоди в обох групах лікування; перевага семаглутиду для підшкірного введення раз на тиждень порівняно з інсуліном аспарт тричі на добу для часу до першого підтвердженого ЕКА важкого гіпоглікемічного епізоду не була підтверджена. - Лікування семаглутидом для підшкірного введення раз на тиждень знизило ризик підтверджених глюкозою, симптоматичних та клінічно значущих гіпоглікемічних епізодів порівняно з інсуліном аспарт тричі на добу. - Семаглутид для підшкірного введення раз на тиждень

	<p>призвів до покращення контролю маси тіла та артеріального тиску порівняно з інсуліном аспартом без клінічно значущих відмінностей впливу на ліпіди.</p> <ul style="list-style-type: none">- Загальна якість життя, пов'язана зі здоров'ям, покращилася при лікуванні семаглутидом для підшкірного введення раз на тиждень порівняно з інсуліном аспарт тричі на добу.- Профіль безпеки семаглутиду для підшкірного введення раз на тиждень в цьому дослідженні був узгоджений з вже встановленим профілем безпеки семаглутиду для підшкірного введення раз на тиждень, і нових побоювань з безпеки не було виявлено.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Генеральний Директор

Мороз Владислав Вадимович

(П. І. Б.)

