

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):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®																						
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина																						
2) проведені дослідження	■	так ні якщо ні, обґрунтувати																					
2. Фармакологія:	<p>Дослідження, що були проведені для оцінки фармакологічної ефективності та безпеки семаглутиду (Таблиця 1).</p> <p><b>Таблиця 1 Огляд досліджень фармакологічної ефективності та безпеки</b></p> <table border="1" data-bbox="496 1473 1489 2067"> <thead> <tr> <th data-bbox="496 1473 821 1552">Тип дослідження</th> <th data-bbox="826 1473 1018 1552">Спосіб застосування</th> <th data-bbox="1023 1473 1489 1552">Тестова система/вид тварин</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="496 1559 1489 1581"><b>Фармакологічна ефективність</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1588 821 1666">Активация рецепторів ГПП-1 (сАМР)</td> <td data-bbox="826 1588 1018 1666">In vitro</td> <td data-bbox="1023 1588 1489 1666">Клоновані рецептори ГПП-1Р людини</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1673 821 1774">Механізм уповільнення дії (зв'язування з альбуміном)</td> <td data-bbox="826 1673 1018 1774">In vitro</td> <td data-bbox="1023 1673 1489 1774">Клоновані рецептори ГПП-1Р людини</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1780 821 1915">Зниження рівня глюкози в крові</td> <td data-bbox="826 1780 1018 1915">In vitro п/ш</td> <td data-bbox="1023 1780 1489 1915">Підшлункова щурів (секреція інсуліну) дб/дб миші, нормальні щури, нормальні свині</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1921 821 1977">Зниження маси тіла</td> <td data-bbox="826 1921 1018 1977">п/ш</td> <td data-bbox="1023 1921 1489 1977">DIO щури, нормальні щури, нормальні миші, нормальні свині</td> </tr> <tr> <td data-bbox="496 1984 821 2067">Інші ефекти (атеросклероз)</td> <td data-bbox="826 1984 1018 2067">п/ш</td> <td data-bbox="1023 1984 1489 2067">Миші з вимкненими генами, що контролюють ApoE-/- та рецептори ЛПНЩ</td> </tr> </tbody> </table>		Тип дослідження	Спосіб застосування	Тестова система/вид тварин	<b>Фармакологічна ефективність</b>			Активация рецепторів ГПП-1 (сАМР)	In vitro	Клоновані рецептори ГПП-1Р людини	Механізм уповільнення дії (зв'язування з альбуміном)	In vitro	Клоновані рецептори ГПП-1Р людини	Зниження рівня глюкози в крові	In vitro п/ш	Підшлункова щурів (секреція інсуліну) дб/дб миші, нормальні щури, нормальні свині	Зниження маси тіла	п/ш	DIO щури, нормальні щури, нормальні миші, нормальні свині	Інші ефекти (атеросклероз)	п/ш	Миші з вимкненими генами, що контролюють ApoE-/- та рецептори ЛПНЩ
Тип дослідження	Спосіб застосування	Тестова система/вид тварин																					
<b>Фармакологічна ефективність</b>																							
Активация рецепторів ГПП-1 (сАМР)	In vitro	Клоновані рецептори ГПП-1Р людини																					
Механізм уповільнення дії (зв'язування з альбуміном)	In vitro	Клоновані рецептори ГПП-1Р людини																					
Зниження рівня глюкози в крові	In vitro п/ш	Підшлункова щурів (секреція інсуліну) дб/дб миші, нормальні щури, нормальні свині																					
Зниження маси тіла	п/ш	DIO щури, нормальні щури, нормальні миші, нормальні свині																					
Інші ефекти (атеросклероз)	п/ш	Миші з вимкненими генами, що контролюють ApoE-/- та рецептори ЛПНЩ																					

**Вторинні фармакологічні ефекти**

Специфічність до рецепторів	In vitro	Рецептори глюкагону, широка панель (68 рецепторів)
-----------------------------	----------	--

**Фармакологічна безпека**

Вплив на ЦНС, дихання, нирки	п/ш	Щури
Вплив на серцево-судинну систему	п/ш	Мавпи
Здатність впливати на серцеві функції	In vitro	hERG (HEK293 клітини), волокна Пуркінє кроликів

Скорочення: cAMP: циклічний аденозину монофосфат; ЦНС: центральна нервова система; дб: діабет; DIO: зумовлене дієтою ожиріння; ApoE: апопротеїн E; ЛПНЩ: ліпопротеїни низької щільності; HEK: нирки ембріону людини; hERG: ген специфічних калієвих каналів серця людини.

Пептид ГПП-1 належить до супер родини глюкагонпов'язаних пептидів.

Фізіологічно секреція ГПП-1 відбувається у відповідь на прийом їжі, з пре-проглюкагону в ендокринних L-клітинах кишечника, а також в первинному задньому мозку, з нейронів у ядрі саїноного шляху довгастого мозку. В літературних джерелах наведено багато інформації щодо фізіологічних та фармакологічних функцій ГПП-1. Послідовність амінокислот ГПП-1 у ссавців зберігається, був ідентифікований лише один рецептор – ГПП-1R. ГПП-1R є рецептором, зв'язаним з G-білком, що належить до B-родини. Рецептори ГПП-1 є дуже схожими у різних видів ссавців, гомологічність ГПП-1R щурів та людини становить 90 %, а мавпи та людини – 99 %.

Клітинна дія ГПП-1 опосередкована Gs білком та шляхом аденілатциклази, що призводить до внутрішньоклітинного накопичення cAMP. В бета-клітинах підшлункової залози зв'язування з рецептором призводить в подальшому до активації фосфокінази A, збільшення внутрішньоклітинного вмісту цитозольного Ca<sup>2+</sup> та екзоцитозу гранул, що містять інсулін.

**Експресія ГПП-1R**

Експресія ГПП-1R в периферичних органах та головному мозку людини та нелюдиноподібних приматів всебічно охарактеризована. В підшлунковій залозі ГПП-1R локалізовані, переважно, на бета-клітинах, що продукують інсулін, експресія на ацинарних клітинах екзокринної підшлункової залози є істотно слабшою.

Епітеліальні клітини протоків підшлункової залози не продукують ГПП-1R. В нирках та легенях ГПП-1R продукують виключно клітини гладких м'язів стінок артерій та артеріол. В серці ГПП-1R локалізуються в міозитах синоатріального вузла. В шлунком-кишковому тракті експресія ГПП-1R є найбільшою в бруннерових залозах, в верхній частині дванадцятиперстної кишки. Нижчий рівень експресії відбувається в паріетальних клітинах та клітинах гладких м'язів зовнішнього м'язового шару шлунка та в нейронах мієнтеріального сплетення в кишечнику. Експресія ГПП-1R не відбувається в печінці та щитоподібній залозі. Існує незначна добре характеризована різниця у різних видів тварин, наприклад, експресія ГПП-1R відбувається на C-клітинах щитоподібної залози гризунів, але на нормальних C-клітинах здорової людини чи не людиноподібних приматів, також в легенях гризунів рівень ГПП-1R є вищим, ніж у

людини. Відбувається експресія ГПП-1Р в численних відомих ділянках головного мозку, характеристики експресії у гризунів та не людиноподібних приматів є подібними.

#### **Фармакологічна дія агоністів ГПП-1Р**

Первинними тканинами-мішенями агоністів ГПП-1Р є підшлункова залоза (бета-клітини) та головний мозок.

Агоністи ГПП-1Р виконують різноманітні фармакологічні дії. Функціональний ефект в підшлунковій залозі полягає в залежному від рівня глюкози вивільненні інсуліну, а також підсиленні біосинтезу інсуліну, глюконінази та транспортерів глюкози. Агоністи ГПП-1Р також викликають залежне від рівня глюкози зниження секреції глюкагону, завдяки чому знижується виділення глюкози печінкою. ГПП-1Р інгібує спустошення шлунка, що призводить до обмеження коливань вмісту глюкози в плазмі крові після їжі. Тоді як скорочення спустошення шлунка є важливим фізіологічним ефектом нативних ГПП-1 агоністів ГПП-1Р короткої дії, таких, як екзенатид та ліксисенатид, зменшення спустошення шлунка є менш важливим у випадку агоністів ГПП-1Р тривалої дії, таких, як ліраглутид, дулаглутид, албіглутид та семаглутид. Різниця цього ефекту, як вважають, є наслідком часткової тахіфілаксії. Агоністи ГПП-1Р знижують споживання енергії завдяки тому, що викликають відчуття ситості та насиченості, а також пригнічують відчуття голоду. Механізм зниження споживання енергії є добре вивченим, вважають, що в ньому беруть участь ГПП-1Р головного мозку та головні нейрони, що регулюють апетит в дугоподібному ядрі гіпоталамусу, а також інші рецептори, що впливають на відчуття задоволення та вибір їжі, що призводить до відмови від надлишкового споживання жирів та/або вуглеводнів.

Найвними даними продемонстровано, що агоністи ГПП-1Р знижують систолічний артеріальний тиск та підвищують частоту серцевих скорочень. В літературних джерелах наведені свідчення корисного впливу агоністів ГПП-1Р на серцево-судинну систему, а саме, кардіопротекторну дію, зниження інтенсивності атеросклерозу, підвищення стабільності бляшок, а також послаблення функцій тромбоцитів.

Семаглутид є аналогом ГПП-1 людини, призначеним для введення один раз на тиждень, дія якого є подібною до такої ГПП-1Р, з використанням тих саме шляхів та з впливом на клітини, подібним до нативного ГПП-1, що детальніше описано нижче.

1) первинна фармакодинаміка

В кількох дослідженнях первинних фармакодинамічних характеристик семаглутиду як препарат порівняння використовували ліраглутид. Ліраглутид є агоністом ГПП-1Р, призначеним для введення один раз на день, розробленим компанією А/Т Ново Нордск, та схваленим в усьому світі до застосування пацієнтам з діабетом 2-го типу (Віктоза®), а у деяких країнах – для контролю маси тіла (Саксенда®). Виробництво семаглутиду ґрунтується на такій самій технології ацилювання, що застосовується для виробництва ліраглутиду.

#### **Активация рецепторів ГПП-1**

Продемонстровано, що семаглутид є агоністом ГПП-1Р людини, вміст активної речовини є подібним до такого в активному препараті порівняння ліраглутиді.

#### **Механізм уповільнення дії**

Семаглутид був розробленим для забезпечення можливості введення один раз на тиждень завдяки зв'язуванню з альбуміном та ферментній стабільності, яка збільшує період напіввиведення з плазми крові. *In vitro* зв'язування з альбуміном було визначене, як зсув вправо кривої зв'язування ГПП-1Р при збільшенні концентрації альбуміну, тобто, в присутності альбуміну для активації ГПП-1Р була потрібна більша концентрація семаглутиду. Було продемонстровано, що спорідненість семаглутиду з альбуміном є вищою за спорідненість ліраглутиду.

#### **Зниження вмісту глюкози в крові**

В підшлунковій залозі щурів, в умовах перфузії, семаглутид дозозалежно стимулював секрецію інсуліну, значення  $EC_{50}$  становило 13 – 14,5 нмоль/л. Доза для щурів *in vivo* була розрахована під час підшкірного введення семаглутиду під час внутрішньовенної інфузії глюкози. Семаглутид стимулював секрецію інсуліну та знижував рівень глюкози в крові під час введення дозою 30 нмоль/кг (123 мкг/кг), тоді як така сама доза ліраглутиду такого ефекту не завдала. У дб/дб мишей з діабетом семаглутид знижував рівень глюкози в крові та масу тіла, характеризувався тривалішим періодом дії. Значення  $ED_{50}$  для зниження рівня глюкози в крові через шість годин після введення, згідно з оцінкою, становило 0,30 нмоль/кг для семаглутиду, тоді як відповідна доза ліраглутиду була в 23 рази вищою (6,9 нмоль/кг). Отже, семаглутид *in vivo* є активнішим за ліраглутид під час введення як щурам, так і мишам. Вплив на максимальне зниження рівня глюкози в крові семаглутиду та ліраглутиду є порівняним.

У свиней як моделі фармакокінетичний профіль агоністів ГПП-1Р є більш подібним до такого у людини, ніж визначений для гризунів. Отже, свиней розглядають, як найкращу модель для оцінки тривалості дії. У дослідженні на міні-свинях з використанням гіперглікемічного затискача, семаглутид стимулював секрецію інсуліну протягом до сімох днів після введення останньої дози (8,2 мкг/кг). Доза семаглутиду під час введення свиням була подібною до дози ліраглутиду, втім тривалість дії була більшою.

Ефективність під час субхронічного введення та механізм дії семаглутиду оцінювали під час підшкірного введення дб/дб мишам з діабетом один раз на день протягом чотирьох тижнів дозами 0,3 – 15 нмоль/кг (1,2 – 62 мкг/кг). Семаглутид дозозалежно знижував рівень глюкози в крові та  $HbA_{1c}$ , а також збільшував рівень інсуліну в плазмі крові. Виявлена тенденція до збільшення маси бета-клітин підшлункової залози, хоча зміна не була статистично вірогідною.

Острівці, ізольовані після введення семаглутиду *in vivo* характеризувались кращими функціями бета-клітин, що, ймовірно, свідчить про те, що семаглутид стимулював біосинтез інсуліну.

#### **Зниження маси тіла**

Вплив та тривалість впливу семаглутиду на зниження споживання корму досліджували на свинях. Динамічна рівновага вмісту семаглутиду в плазмі крові досягала під час введення через день дозою 5 нмоль/кг (21 мкг/кг).

Після досягнення динамічної рівноваги введення препарату припиняли та оцінювали щоденне споживання корму.

Семаглутид знижував споживання корму свинями протягом сімох днів після припинення введення препарату.

Доза семаглутиду, що забезпечує зменшення споживання корму свинями є подібною до такої ліраглутиду, але тривалість дії є більшою.

Ефективність семаглутиду, вплив на зменшення маси тіла, оцінювали під час субхронічного введення DIO щурам. Підшкірне введення дозами 0,3 та 1,0 нмоль/кг (1,2 та 4,1 мкг/кг) один раз на день протягом 77 днів призвело до дозозалежного, вірогідного зниження маси тіла.

Зниження маси тіла було зумовлене, переважно, втратою жирової маси. На додаток, семаглутид вірогідно та дозозалежно знижував загальне споживання корму, а також впливав на те, якому саме корму тварини надавали перевагу. При необмеженому доступі до корму та шоколаду щури, що отримували семаглутид, рідше обирали шоколад, ніж тварини з контрольної групи. Вміст лептину, загального холестерину та вільних жирних кислот вірогідно знижувався після введення семаглутиду.

Молекулярний механізм впливу на зниження маси тіла оцінювали у дослідженнях потрапляння семаглутиду до головного мозку мишей, а також його впливу на нейрони та регулювання апетиту та сигналів голоду. Після підшкірного введення семаглутид з флуоресцентними мітками був виявлений в зонах мозку, пов'язаних з контролем апетиту, зокрема в задньому полі, в ядрі перетинки, ядрі одинокого шляху та дугоподібному ядрі (ARC) в гіпоталамусі. В ARC семаглутид локалізувався разом з CART/ПОМС позитивними нейронами (кокаїн- та амфетамін регульований транскрипт/про-опіомеланокортин, CART / ПОМК).

Було продемонстровано, що семаглутид безпосередньо активує CART/ПОМС позитивні нейрони, а також опосередковано інгібує нейропептид Y (NPY)/ агуті-пов'язаний пептид (AGRP). В ARC тварин, що отримували семаглутид, рівень мРНК сигналу насиченості від CART був вищим, а рівень мРНК сигналу голоду від NPY та AGRP був нижчим. Ці експерименти показали, що семаглутид досягає зон головного мозку, що, як відомо, пов'язані з регулюванням апетиту, а також, що семаглутид здатен активувати шляхи відчуття насиченості та інгібувати шляхи відчуття голоду.

#### **Інші ефекти**

Вплив семаглутиду на розвиток атеросклерозу досліджували на мишах з вимкненими генами, що контролюють ApoE-/- та рецептори ЛПНЩ, під час введення дозами 4, 12 та 60 мкг/кг один раз на день, протягом 13 та 17 тижнів, відповідно. Ці моделі широко застосовують для вивчення атеросклерозу (23, 24). Збільшення площі ураження бляшками аорти уповільнювалось під час введення препарату усіма

	<p>дослідженими дозами. Цей ефект був частково незалежним від зниження приросту маси тіла й асоціювався з протизапальним впливом на тканини аорти. Ці дані підтверджують корисну роль семаглутиду для серцево-судинної системи. Ці спостереження підкріплені подальшими свідченнями. В різних моделях на тваринах спостерігали ознаки корисного впливу агоністів ГПП-1Р на серцево-судинну систему, а саме, кардіопротекторну дію, зниження інтенсивності атеросклерозу, підвищення стабільності бляшок, а також послаблення функцій тромбоцитів, що описано в літературних джерелах. На додаток, експресія ГПП-1Р відбувається в серці, судинах, тканинах імунної системи та нирках. Наявні дані, що підтверджують, що ці рецептори, через прямі та непрямі механізми, здатні опосередковувати вплив ГПП-1 на серцево-судинну та мікросудинну систему. На додаток, у нещодавніх дослідженнях асоціацій на рівні геному були ідентифіковані гени та їхні мережі, пов'язані з розвитком ішемічної хвороби серця. З клінічної точки зору, за результатами аналізу мережі було виявлено п'ять мереж взаємодії, з яких чотири найважливіші шляхи картування до цих мереж пов'язані з метаболізмом ліпідів та запаленням. Також геномний метод валідації терапевтичної мішені дозволив ідентифікувати варіант ГПП-1Р людини, що знижує вміст глюкози та захищає від ішемічної хвороби серця.</p> <p>Загалом, доклінічні дані щодо семаглутиду, якими було продемонстровано уповільнення розвитку атеросклерозу та зниження запалення, дозволяють висунути гіпотезу щодо механістичного скорочення ризику серйозних побічних реакцій з боку серцево-судинної системи (MACE), що спостерігалось у дослідженні впливу семаглутиду на показники з боку серцево-судинної системи.</p> <p>Отже: даними фармакологічних досліджень було продемонстровано, що семаглутид є рецептор-специфічним агоністом ГПП-1Р тривалої дії, який знижує рівень глюкози в крові та зменшує масу тіла в ряді моделей на тваринах. Зниження рівня глюкози в крові зумовлене збільшенням рівня інсуліну, а механізм зниження маси тіла є пов'язаним зі шляхами регулювання апетиту в головному мозку. На додаток, семаглутид уповільнював розвиток атеросклерозу, а також завдає протизапального впливу на серцево-судинну систему.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Семаглутид не активує тісно пов'язаний рецептор глюкагону, чи жоден з 68 досліджених біохімічних рецепторів, перевірених під час оцінювання профілю. Відповідно, семаглутид класифікований, як високоселективний агоніст ГПП-1Р, з низьким потенціалом до вторинної фармакологічної дії.</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Семаглутид досліджували в серії спеціалізованих досліджень фармакологічної безпеки для оцінки впливу на центральну нервову систему (ЦНС), функції дихальної системи та нирок, а також впливу на серцево-судинну систему. Також були проведені дослідження впливу на серцево-судинну систему <i>in vitro</i>, для оцінки потенційного впливу на серцеві функції. На додаток, здійснювали моніторинг електрофізіології серця шляхом ЕКГ в токсикологічних дослідженнях під час багаторазового введення яванським макакам.</p> <p>Як правило, необхідне збільшення дози для забезпечення переносимості семаглутиду щурами, коли є завдання досягнення високої експозиції. Втім, у дослідженнях фармакологічної безпеки під час одноразового введення препарат вводили лише один раз, що</p>

	<p>обмежувало переносимість. Як результат, найвища доза, випробувана на щурах, становила 0,095 мг/кг, що відповідає 1,5-кратному перевищенню експозиції під час введення максимальної рекомендованої терапевтичної дози (МРТД), 1 мг/тиждень, за показниками Стмах. Вплив на респіраторну систему щурів, під час введення дозами до 0,084 мг/кг, виявлений не був. У дослідженні, проведеному Irwin, впливу на ЦНС щурів, зниження активності спостерігали лише під час введення найбільшою з досліджених доз (0,095 мг/кг). Зниження активності є відомим ефектом, опосередкованим ГПП-1Р, у щурів після одноразового введення агоністів ГПП-1Р, вважають, що він є пов'язаним з втратою апетиту, що є бажаним фармакологічним ефектом. У дослідженні ниркових функцій щурів семаглутид викликав гостре тимчасове зростання діурезу та виведення натрію під час введення найвищих з досліджених доз (0,023 та 0,089 мг/кг). Ці явища є добре відомими ефектами агоністів ГПП-1Р у щурів. Було продемонстровано, що у людини нативний ГПП-1 підвищує виведення натрію та діурез, тоді як цей ефект не спостерігали у дослідженнях з хронічним введенням агоністів ГПП-1Р. Пов'язані з препаратом макроскопічні чи гістопатологічні зміни нирок в токсикологічних дослідженнях під час багаторазового введення щурам та мавпам, при експозиції, що в 27 разів перевищувала таку у разі застосування МРТД, виявлені не були.</p> <p>Семаглутид добре переносився мавпами, побічні реакції були відсутні у дослідженні з телеметрією серцево-судинної системи, у якому препарат вводили одноразово, дозами до 0,47 мг/кг, що забезпечує 14-кратне перевищення експозиції у разі застосування МРТД, за показниками Стмах. Повідомляли, що агоністи ГПП-1Р знижують артеріальний тиск у людини та викликають зростання частоти серцевих скорочень на 2 – 3 удари за хвилину. Ці ефекти не спостерігали у дослідженні під час одноразового введення мавпам. Не спостерігали вплив на серцеві функції і у дослідженнях <i>in vitro</i> з використанням калій специфічних калієвих каналів серця чи волокон Пуркінє кроликів, перевірена концентрація забезпечували середнє значення Стмах, що в 255 разів перевищувало таке у разі застосування МРТД.</p> <p>В 52-тижневому токсикологічному дослідженні під час багаторазового введення яванським макакам за результатами ЕКГ була виявлена хронічна блокада лівого вузла у однієї самиці, якій препарат вводили дозою 0,36 мг/кг двічі на тиждень (експозиція в 27 разів перевищує таку у разі застосування МРТД). У тварини були відсутні будь-які клінічні ознаки, відповідні результатам ЕКГ, при гістопатологічному обстеженні відповідні зміни виявлені також не були. Блокади серцевого вузла інколи виявляють у мавп та у людини, в більшості випадків вони є наслідком інших серцевих захворювань. Частота випадків блокади лівого вузла в програмі клінічних досліджень семаглутиду була дуже низькою та не перевищувала в групах семаглутиду частоту в групах препарату порівняння.</p>
4) фармакодинамічн і взаємодії	<p>Доклінічні дослідження фармакодинамічної взаємодії семаглутиду не проводили.</p> <p>Є повідомлення, що агоністи ГПП-1Р уповільнюють спустошення шлунка, що, в свою чергу, може впливати на абсорбцію лікарських препаратів, прийнятих одночасно. Вплив семаглутиду на спустошення шлунка оцінювали в клінічних дослідженнях, загалом, затримка</p>

	виявлена не була.		
3. Фармакокінетика:	Був проведений широкий діапазон досліджень для визначення фармакокінетичних характеристик та особливостей метаболічного перетворення семаглутиду (Таблиця 2).		
1) аналітичні методики та звіти щодо їхньої валідації	Таблиця 2. Огляд фармакокінетичних досліджень		
	Тип дослідження	Спосіб застосування	Вид тварин
	<b>Фармакокінетика /Токсикокінетика</b>		
	DRF/MTD; одна доза; 2-, 13-, 26 <sup>a</sup> - та 52 <sup>b</sup> -тижневе токс.; 2-річне канц. <sup>в</sup>	п/ш, в/в <sup>d</sup>	Миші, шури, яванські макаки
	Фертильність <sup>а</sup> , внутрішньоутробний розвиток плоду, пре- та постнатальний розвиток <sup>б</sup>	п/ш	Шури, кролики, яванські макаки
	<b>Розподіл</b>		
	QWBA	п/ш, в/в.	Шури
	Проникнення через плаценту	п/ш	Шури, кролики
	Зв'язування з білками плазми крові	In vitro	Миші, шури, кролики, мавпи, людина
	<b>Метаболічне перетворення</b>		
	Гепатоцити	In vitro	Шури, мавпи, людина
	Розпад під впливом NEP	In vitro	Людина
	Плазма, сеча, жовч <sup>а</sup> , кал	п/ш	Миші <sup>а</sup> , шури, мавпи, людина
	Ідентифікація метаболітів (в плазмі крові, сечі)	п/ш	Людина
	<b>Виведення</b>		
	Сеча, жовч <sup>а</sup> , кал, грудне молоко <sup>а</sup>	п/ш	Шури, мавпи, людина
	<b>Фармакокінетична лікарська взаємодія</b>		
Інгібування ізоферментів системи CYP, активація ізоферментів системи CYP, інгібування транспортерів	In vitro	Гепатоцити людини	
Активність ізоферментів системи CYP в гомогенат і печінкових клітин (26-тижневе токсикологічне дослідження)	п/ш	Шури	
Примітка: а: лише шури; б: лише яванські макаки; с: миші та шури; d: лише одноразове введення; е: лише в плазмі крові. Скорочення: DRF: дослідження для оцінки діапазону доз; MTD: максимальна переносима доза; QWBA: кількісна авторадіографія усього тіла; NEP: нейтральна ендопептидаза; CYP: цитохром P450			
<p>Результатами цих досліджень було підтверджено, що семаглутид характеризується бажаним тривалим періодом напіввиведення з плазми крові усіх досліджених видів тварин після підшкірного введення. Семаглутид характеризується високою біодоступністю (&gt; 85 %), високим рівнем зв'язування з альбуміном плазми крові усіх досліджених видів тварин (&gt; 99 %), що підтверджує, що зв'язування з альбуміном є важливим чинником тривалого періоду напіввиведення. Метаболічне перетворення семаглутиду відбувається шляхом протеолітичного розщеплення пептидної основи та послідовного окислення бічного ланцюга жирної кислоти.</p> <p>Дослідження були проведені на видах тварин, призначених для програми доклінічних досліджень безпеки. Огляд фармакокінетичних параметрів наведений в Таблиці 3. Оскільки у тварин всіх видів, використаних в доклінічних дослідженнях, а також у людини фармакокінетичні показники змінювались лінійно, дані щодо системної експозиції, наведені в таблиці, нормалізовані за дозою.</p> <p>Таблиця 3. Порівняння середніх фармакокінетичних параметрів,</p>			

нормалізованих за дозою (1 мг/кг) під час багаторазового підшкірного введення семаглутиду тваринам різних видів і людині

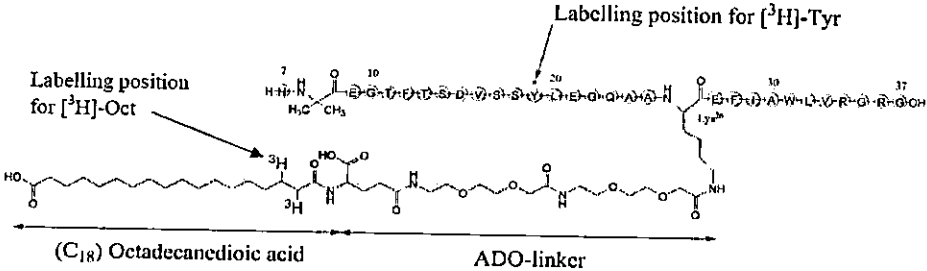
Вид	п/ш введення (динамічна рівновага)					
	Сmax (нмоль/л)	tmax (год.)	AUC(tau) (год.×нмоль/л)	Tau (год.)	Cavg (нмоль/л)	t½ (год.)
Миші	1040	4	12500	24	522	7.5
Щури	1340	3	23700	24	927	12
Міні-свині	1950	24	42300	72	1760	-
Мавпи	2860	12	150000	72	2080	54
Людина	3000	36	437000	168	2600	149

Скорочення: Cavg - середня концентрація в плазмі ( $AUC_{(tau)}/Tau$ ).

Під час розробки концентрацію семаглутиду в плазмі крові вимірювали різними валідованими аналітичними методами. На початку застосовували методи імунного аналізу для перевірки зразків, отриманих і у тварин, і у людини (ELISA/LOC1 для зразків, отриманих у тварин та, LOC1 для зразків, отриманих у людини). Проте, внаслідок неоптимальних характеристик аналізу, що було зумовлено перешкоджанням міжклітинної речовини плазми крові, методика аналізу була змінена на LC-MS/MS для перевірки зразків, отриманих, як у тварин, так і людини. Методика LC-MS/MS аналізу була застосована в усіх головних токсикологічних дослідженнях на тваринах, зокрема дослідженнях хронічного токсичного впливу, канцерогенного впливу, токсичного впливу на внутрішньоутробний розвиток плоду, а також в головних клінічних дослідженнях, включно з фармакологічними клінічними дослідженнями, дослідженнями біоеквівалентності та дослідженнями 3 фази. Ця методика аналізу забезпечує вимірювання загального вмісту семаглутиду в плазмі крові, тобто, і незв'язаного семаглутиду, і семаглутиду, зв'язаного з альбуміном.

Моніторинг появи антитіл до семаглутиду здійснювали в усіх головних дослідженнях на тваринах та у дослідженнях з включенням людини валідованими методами аналізу. У дослідженнях на тваринах поява антитіл до семаглутиду була дуже обмеженою. В усій програмі доклінічних досліджень антитіла до семаглутиду були виявлені у менш за 10 тварин, вплив на показники експозиції семаглутиду не спостерігали. В клінічних дослідженнях фази 3 випадки утворення антитіл також були рідкими (1 – 2 %).

2) всмоктування	<p>Семаглутид добре абсорбується з усіх ділянок підшкірного введення, біодоступність становила 86 % у яванських макак. Біодоступність у людини є не менш високою, 89 %.</p> <p>Фармакокінетику під час одноразового введення оцінювали у мавп, після підшкірного та внутрішньовенного введення. Тривалість термінального напіввиведення була однаковою (приблизно 51 год, що є свідченням того, що виведення не обмежене швидкістю всмоктування з підшкірних ділянок. Об'єм розподілу становив 0,2 л/кг, що відповідає об'єму плазми та позаклітинної рідини у мавп, що, ймовірно, означає, що семаглутид розподіляється до периферичних тканин в об'ємі, відповідному об'єму альбуміну.</p> <p>Фармакокінетичні характеристики семаглутиду після підшкірного введення були пропорційними дозі, різниця, зумовлена статтю, виявлена не була. З метою забезпечення тривалої експозиції у тварин у дослідженнях результатів багаторазового введення, а також для найбільш точної імітації профілю експозиції у людини під час введення один раз на тиждень, мишам та щурам препарат вводили один раз на день та двічі на тиждень яванським макакам. З урахуванням фармакологічного впливу семаглутиду на споживання корму та масу тіла, для забезпечення переносимості високих доз дозу препарату збільшували поступово. Оскільки збільшення дози здійснювали поступово, різними рівнями, фактичне накопичення під час введення кожною з доз визначити, як правило, було неможливо. Менше з тим, оскільки фармакокінетичні характеристики були прогнозованими та пропорційними дозі в дослідженому діапазоні доз, системне накопичення прогнозували на рівні 1,5 – 5 кратного для різних видів тварин, на підставі показників термінального напіввиведення та частоти введення. У людини накопичення є приблизно двократним відповідно до спостереженої тривалості періоду напіввиведення, 149 год та частоті введення один раз на тиждень (168 год).</p>
3) розподіл	<p>Зв'язування семаглутиду з білками плазми крові оцінювали <i>in vitro</i> в доклінічних дослідженнях на тваринах та під час введення людині. Дані цих досліджень показали, що рівень зв'язування з білками плазми крові є високим, &gt; 99 % для усіх досліджених видів. Подальші дослідження показали, що альбумін є головним білком плазми крові, з яким зв'язується семаглутид.</p> <p>Розподіл семаглутиду оцінювали під час одноразового введення щурам семаглутиду, міченого тритієм. У дослідженнях на щурах із проведенням QWBA семаглутид розподілявся з часом до більшості тканин, найвищим був рівень в крові та тканинах з високою васкуляризацією, таких, як легені, нирки, пульпа зубів та матка. Порівняно з рівнем в крові, рівень радіоактивності був низьким в тканинах центральної нервової системи (головний мозок та спинний мозок), що свідчить про обмежене проникнення семаглутиду через гематоенцефалічний бар'єр після одноразового введення. Така картина розподілу відповідає картині розподілу альбуміну.</p> <p>У вагітних самиць щурів розподіл семаглутиду, міченого тритієм, був подібним до такого у тварин не в період вагітності. Було продемонстровано, що семаглутид потрапляє в тканини плоду в кількості, нижчій, ніж в плазмі крові самиць (&lt; 4 %) в усі часові точки оцінки. Це свідчить про обмежене проникнення через плаценту.</p>

4) метаболізм	Семаглутид є пептидом розміром 4кДа, до якого приєднана жирна кислота гідрофільним зв'язком. З урахуванням структури цієї сполуки, вважають, що розпад пептидної основи та жирної октадекандіової кислоти відбувається під впливом пептидази і покровокового бета-окислення, що є поширеним шляхом метаболічного перетворення і у тварин, і у людини. Методики дослідження метаболічного перетворення семаглутиду полягала у використанні жирної кислоти з радіоактивною міткою на ділянці прикріплення до ADO-лінкера, для ідентифікації подальшої долі зв'язку характеристик розпаду жирної кислоти і пептидної основи (Мал. 1). У попередніх дослідженнях використовували також метод мічення тирозину в позиції 19.
5) виведення	 <p>Малюнок 1. Структура семаглутиду із зазначенням позицій досліджуваних радіоактивних міток</p> <p>Метаболічне перетворення семаглутиду з радіоактивними мітками досліджували <i>in vitro</i> в гепатоцитах щурів, мавп та людини. У всіх видів метаболічне перетворення є обмеженим, метаболіти, унікальні для людини, виявлені не були. На додаток, <i>in vitro</i> було продемонстровано, що відповідальним за метаболічне перетворення семаглутиду є широко поширений фермент нейтральна ендопептидаза (NEP; неприлісин). Також повідомляли, що NEP розкладає нативний ГПП-1 та ліраглутид.</p> <p>Метаболічне перетворення семаглутиду <i>in vivo</i> оцінювали шляхом хроматографічного визначення профілю метаболітів в плазмі крові, сечі та калі щурів, мавп та людини після введення семаглутиду, міченого радіоізотопами. У всіх видів семаглутид в незмінній формі був головним компонентом, що циркулював в плазмі крові (69 – 93 %) в усі часові точки. До виведення відбувається метаболічне перетворення семаглутиду, в плазмі крові усіх видів було виявлено 7 – 12 метаболітів. Профіль метаболітів в плазмі крові людини, за результатами хроматографічної оцінки, є подібним до профілю, встановленого у щурів та мавп. В плазмі крові людини кожний з метаболітів, як було встановлено, відповідає за 0,4 – 7,7 % загальної радіоактивності за показниками AUC. Подальший хроматографічний аналіз показав, що найбільший з мічених радіоізотопами метаболітів (P3) складається з трьох компонентів (P3A, P3B та P3C). Грунтуючись на низькій експозиції метаболітів та подібності метаболітів, виявлених у всіх видів, можна вважати, що безпека метаболітів семаглутиду в організмі людини є встановленим в доклінічних дослідженнях безпеки. В організмі людини були ідентифіковані три метаболіти, P3B в плазмі крові та U6 і U7 в сечі. P3B був ідентифікований, як семаглутид з відсіченими першими 13 N-термінальними амінокислотами. Цей</p>

	<p>метаболіт утворювався також і <i>in vitro</i> при інкубуванні семаглутиду з NEP, отже, NEP, ймовірно, є відповідальним за утворення метаболітів <i>in vivo</i> шляхом протеолітичного розщеплення семаглутиду. Оскільки інактивація нативного ГПП-1 відбувається шляхом розщеплення N-термінального дипептиду під впливом DPP-4, не очікується, що метаболіт P3B з відсіченими 13 N-термінальними амінокислотами матиме фармакологічну активність у відношенні до ГПП-2R. Метаболіти в сечі, U6 та U7, були ідентифіковані, як вільна Lys<sup>26</sup> амінокислота пептидної основи, зв'язана адо-лінкером та з бічними ланцюгами жирних кислот C4 чи C6. Ці метаболіти є продуктами, утвореними шляхом протеолітичного розщеплення пептидної основи та послідовного усунення C2-елементів внаслідок бета-окислення бічних ланцюгів жирної кислоти (C18 →... → C6 → C4). Структура метаболітів U6 та U7 підтверджує також, що адо-лінкер виводиться з сечею. У дослідженнях виведення семаглутиду, міченого радіоізопами, проведених на щурах, мавпах та з включенням людини, було встановлено, що виведення з сечею та калом є важливими шляхами виведення матеріалу, пов'язаного з семаглутидом. У тварин 30 – 37 % дози, міченої радіоізопами, виводилось з сечею та 20 – 35 % – з калом в період дослідження. З організму людини 53 % дози, міченої радіоізопами, виводилось з сечею та 19 % з калом. Семаглутид зазнає метаболічного перетворення перед виведенням, і лише незначна частина семаглутиду у незміненому стані була виявлена в сечі тварин (&lt;1 %) та людини (3 %). Оскільки метаболічне перетворення семаглутиду відбувається за участю ферментів, широко розповсюджених в організмі (тобто, NEP), жоден з органів не є одноосібно відповідальним за виведення. Це відповідає клінічним даним, якими була продемонстрована відсутність клінічно значущої різниці показників експозиції в плазмі крові у пацієнтів з печінковою чи нирковою недостатністю різного ступеня тяжкості.</p> <p>У самиць щурів, яким вводили семаглутид, мічений радіоізопами, семаглутид та його компоненти проникали в молоко в малій кількості (в 3 – 12 разів меншій, ніж в плазмі крові самиць). Головним компонентом був семаглутид в незмінній формі.</p> <p>Отже: метаболічне перетворення семаглутиду відбувається шляхом протеолітичного розщеплення пептидної основи та послідовного бета-окислення бічного ланцюга жирної кислоти. Адо-лінкер в незмінній формі виводиться з сечею. Ферменти, відповідальні за метаболічне перетворення семаглутиду, широко розповсюджені в організмі, отже, жоден орган не є одноосібно відповідальним за метаболічне перетворення. Профіль метаболітів семаглутиду в організмі людини є подібним до такого у щурів та мавп, отже, вважається, що безпека метаболітів семаглутиду в організмі людини є адекватно визначеною в доклінічних дослідженнях безпеки.</p>
<p>б) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)</p>	<p>Семаглутид є пептидом розміром 4 кДа, і не класифікований, як субстрат для ізоферментів системи цитохрому P450 (CYP) і транспортерів лікарських засобів. Отже, головною задачею оцінки взаємодії лікарських засобів (DDI) було визначення можливого впливу семаглутиду на ізоферменти системи CYP та транспортери лікарських засобів. Семаглутид не впливає на рівень активності ізоферментів системи CYP в гепатоцитах людини чи в гомогенаті клітин печінки щурів, яким препарат вводили протягом 26 тижнів у дослідженні</p>

	<p>хронічного токсичного впливу, також семаглутид не інгібував головні клінічно значущі ізоферменти системи CYP в стандартних дослідженнях in vitro.</p> <p>Можливість взаємодії лікарських засобів оцінювали також в клінічних фармакологічних дослідженнях, клінічно значуща взаємодія ідентифікована не була. Загалом, можливість того, що семаглутид викликати клінічно значущу взаємодію лікарських засобів, класифікована, як низька.</p>																																																																								
7) інші фармакокінетичні дослідження	-																																																																								
4. Токсикологія:	<p>Результати введення семаглутиду оцінювали у всебічній програмі токсикологічних досліджень, проведених відповідно до вимог ICH (Міжнародна конференція з гармонізації) M3 (1) та S6 (2). Огляд токсикологічних досліджень наведений в Таблиці 4. Були проведені механістичні дослідження, для підтвердження послідовності подій, пов'язаних зі спостереженими змінами С-клітин щитоподібної залози у гризунів, а також для оцінки впливу, виявленого у дослідженнях розвитку плоду.</p> <p>Таблиця 4. Огляд токсикологічних досліджень</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Тип та тривалість дослідження</th> <th>Спосіб застосування</th> <th>Вид</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Токсичність під час одноразового введення</td> <td>п/ш, в/в.</td> <td>Миші, щури</td> </tr> <tr> <td>Токсичність під час багаторазового введення</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>DRF/MTD; 2-, 13-, 26<sup>a</sup>- та 52<sup>b</sup>-тижні</td> <td>п/ш</td> <td>Миші, щури, яванські макаки</td> </tr> <tr> <td><b>Генотоксичний вплив</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Тест Еймса, хромосомні аберації лімфоцитів людини</td> <td>In vitro</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Активация мікроядра</td> <td>п/ш</td> <td>Щури</td> </tr> <tr> <td><b>Канцерогенний вплив</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2-річне</td> <td>п/ш</td> <td>Миші, щури</td> </tr> <tr> <td><b>2) токсичність у разі повторних введень</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Токсичний вплив на репродуктивні функції і внутрішньоутробний розвиток плоду</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Комбіноване дослідження впливу на фертильність і внутрішньоутробний розвиток плоду</td> <td>п/ш</td> <td>Щури</td> </tr> <tr> <td>Внутрішньоутробний розвиток плоду</td> <td>п/ш</td> <td>Кролики, яванські макаки</td> </tr> <tr> <td>Пре- і постнатальний розвиток</td> <td>п/ш</td> <td>Яванські макаки</td> </tr> <tr> <td><b>Токсичний вплив на молодих тварин</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>11-тижневе</td> <td>п/ш</td> <td>Щури</td> </tr> <tr> <td><b>Місцева переносимість</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Підшкірна ін'єкція</td> <td>п/ш</td> <td>Свині</td> </tr> <tr> <td>Введення непередбаченим способом</td> <td>i.m., в/в., i.a.</td> <td>Кролики</td> </tr> <tr> <td><b>Домішки</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4- та 13-тижневе</td> <td>п/ш</td> <td>Щури</td> </tr> <tr> <td><b>Механістичні дослідження</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Зміна С-клітин – послідовність явищ</td> <td>п/ш</td> <td>Миші, щури</td> </tr> <tr> <td>Токсичний вплив на плід – механізм дії</td> <td>п/ш, in vitro</td> <td>Щури, мавпи</td> </tr> </tbody> </table>	Тип та тривалість дослідження	Спосіб застосування	Вид	Токсичність під час одноразового введення	п/ш, в/в.	Миші, щури	Токсичність під час багаторазового введення			DRF/MTD; 2-, 13-, 26 <sup>a</sup> - та 52 <sup>b</sup> -тижні	п/ш	Миші, щури, яванські макаки	<b>Генотоксичний вплив</b>			Тест Еймса, хромосомні аберації лімфоцитів людини	In vitro	-	Активация мікроядра	п/ш	Щури	<b>Канцерогенний вплив</b>			2-річне	п/ш	Миші, щури	<b>2) токсичність у разі повторних введень</b>			Токсичний вплив на репродуктивні функції і внутрішньоутробний розвиток плоду			Комбіноване дослідження впливу на фертильність і внутрішньоутробний розвиток плоду	п/ш	Щури	Внутрішньоутробний розвиток плоду	п/ш	Кролики, яванські макаки	Пре- і постнатальний розвиток	п/ш	Яванські макаки	<b>Токсичний вплив на молодих тварин</b>			11-тижневе	п/ш	Щури	<b>Місцева переносимість</b>			Підшкірна ін'єкція	п/ш	Свині	Введення непередбаченим способом	i.m., в/в., i.a.	Кролики	<b>Домішки</b>			4- та 13-тижневе	п/ш	Щури	<b>Механістичні дослідження</b>			Зміна С-клітин – послідовність явищ	п/ш	Миші, щури	Токсичний вплив на плід – механізм дії	п/ш, in vitro	Щури, мавпи
Тип та тривалість дослідження	Спосіб застосування	Вид																																																																							
Токсичність під час одноразового введення	п/ш, в/в.	Миші, щури																																																																							
Токсичність під час багаторазового введення																																																																									
DRF/MTD; 2-, 13-, 26 <sup>a</sup> - та 52 <sup>b</sup> -тижні	п/ш	Миші, щури, яванські макаки																																																																							
<b>Генотоксичний вплив</b>																																																																									
Тест Еймса, хромосомні аберації лімфоцитів людини	In vitro	-																																																																							
Активация мікроядра	п/ш	Щури																																																																							
<b>Канцерогенний вплив</b>																																																																									
2-річне	п/ш	Миші, щури																																																																							
<b>2) токсичність у разі повторних введень</b>																																																																									
Токсичний вплив на репродуктивні функції і внутрішньоутробний розвиток плоду																																																																									
Комбіноване дослідження впливу на фертильність і внутрішньоутробний розвиток плоду	п/ш	Щури																																																																							
Внутрішньоутробний розвиток плоду	п/ш	Кролики, яванські макаки																																																																							
Пре- і постнатальний розвиток	п/ш	Яванські макаки																																																																							
<b>Токсичний вплив на молодих тварин</b>																																																																									
11-тижневе	п/ш	Щури																																																																							
<b>Місцева переносимість</b>																																																																									
Підшкірна ін'єкція	п/ш	Свині																																																																							
Введення непередбаченим способом	i.m., в/в., i.a.	Кролики																																																																							
<b>Домішки</b>																																																																									
4- та 13-тижневе	п/ш	Щури																																																																							
<b>Механістичні дослідження</b>																																																																									
Зміна С-клітин – послідовність явищ	п/ш	Миші, щури																																																																							
Токсичний вплив на плід – механізм дії	п/ш, in vitro	Щури, мавпи																																																																							
1) токсичність у разі одноразового введення																																																																									

	<p>Примітки: а: лише щури; b: лише яванські макаки.</p> <p>Скорочення: DRF: дослідження діапазону доз; MTD: максимальна переносима доза; п/ш: підшкірне, в/в.: внутрішньовенне, і.а.: внутрішньоартеріальне.</p>
	<p>В усіх головних дослідженнях експозиція усіх тварин, яким був введений препарат, була підтверджена, антитіла до семаглутиду були виявлені лише у небагатьох тварин, і вони не впливали на показники експозиції.</p>
3) генотоксичність:  in vitro	<p>Свідчення генотоксичного впливу семаглутиду виявлені не були. Оцінка проведена відповідно до вимог настанови ICH S2, полягала в тесті Еймса in vitro, тесті на хромосомні аберації in vitro в лімфоцитах людини, та мікроядерному тесті на кістковому мозку щурів in vivo.</p>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:  довгострокові дослідження	<p>Результати, отримані за програмою токсикологічних досліджень на мишах, щурах та яванських макаках, свідчать, головним чином, про явища, класифіковані, як фармакологічно опосередковані активацією ГПП-1Р, прямі чи непрямі наслідки впливу на споживання корму та масу тіла. Семаглутид викликав зменшення споживання корму та тимчасове зменшення маси тіла на початку, з подальшим зниженням приросту маси тіла; ці ефекти обмежували дозу введення тваринам усіх видів. В кількох випадках, коли максимальна переносима доза була перевищена, спостерігали небажані клінічні ознаки, кілька тварин були умертвлені передчасно. Переносимість семаглутиду, як правило, покращувалась у випадку поступового збільшення дози. Ці спостереження відповідають опублікованим даним щодо представлених на ринку агоністів ГПП-1Р, а також даним щодо того, що найчастішими небажаними явищами у людини є явища з боку шлунково-кишкової системи, включно з нудотою, диспепсією та блювотою.</p> <p><b>Розтягнення просвіту і гіпертрофію бруннерових залоз дванадцятиперстної кишки спостерігали у мишей та щурів, відповідно. Бруннерові залози беруть участь в секретії лужного слизу із вмістом бікарбонатів, як середовища для ферментів у верхній частині кишкового тракту, і так захищають верхню частину кишкового тракту від кислого вмісту просвіту шлунка. Бруннерові залози характеризуються високим рівнем експресії ГПП-1Р, отже, вважають, що пов'язані з препаратом зміни бруннерових залоз зумовлені активацією ГПП-1Р під впливом семаглутиду. Оскільки ці зміни не були пов'язані із запаленням чи ушкодженням клітин бруннерових залоз чи слизових оболонок кишечника, з урахуванням відновлення після завершення введення препарату, а також оскільки явища не прогресували до гіпер- чи неоплазії у гризунів у дослідженнях канцерогенного впливу, вони не були класифіковані, як небажані. Вплив препарату на бруннерові залози яванських макак, яким препарат вводили протягом 52 тижнів дозами, що забезпечували показники експозиції в 27 разів вищі за такі у разі застосування МРТД, був</b></p>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	

відсутнім. Отже, зміни бруннерових залоз у гризунів не були класифіковані, як можлива проблема безпеки для людини.

**Гіперплазію С-клітин щитоподібної залози** спостерігали в усіх головних токсикологічних дослідженнях під час багаторазового введення мишам, отже, значення NOAEL (рівень відсутності спостережених небажаних явищ) семаглутиду у дослідженнях на мишах встановлений не був. У щурів небажані явища не спостерігали, отже, висока доза, 0,6 мг/кг/доба, була класифікована, як NOAEL в токсикологічних дослідженнях при багаторазовому введенні, ця доза в 27 разів перевищує МРТД (Таблиця 5). Як і очікувалось, гіперплазія С-клітин, аденоми чи карциноми спостерігали і у мишей, і у щурів в 2-річних дослідженнях канцерогенного впливу під час введення семаглутиду усіма дозами, що завадило встановленню значення NOAEL в цих дослідженнях.

Проліферативні зміни С-клітин у гризунів є відомим ефектом цього класу лікарських препаратів, агоністів ГПП-1Р, що викликають активацію ГПП-1Р, їх спостерігали у дослідженнях канцерогенного впливу ліраглутиду, екзенатиду тривалого вивільнення, ліксисенатиду та дулаглутиду. Зміни С-клітин, викликані семаглутидом у мишей та щурів, є наслідком не генотоксичного, специфічного, опосередкованого ГПП-1Р механізму, до якого гризуни є особливо чутливими. Важливо зазначити, що цей ефект не є пов'язаним з RET прото-онкогеном, часто асоційованим з медулярним раком щитоподібної залози людини. Проліферативним змінам С-клітин щитоподібної залози передують збільшення вмісту кальцитоніну в плазмі крові, подібне збільшення спостерігали під час введення семаглутиду і мишам, і щурам до виявлення змін С-клітин. В токсикологічних дослідженнях семаглутиду на мавпах збільшення вмісту кальцитоніну в плазмі крові та зміну С-клітин були відсутні через 52 тижні введення семаглутиду дозами, що забезпечували рівень експозиції, що в 27 разів перевищує такий у разі застосування МРТД, що відповідає функціональній відсутності ГПП-1Р в нормальних С-клітинах щитоподібної залози мавп.

На додаток, опубліковані дані свідчать про те, що експресія ГПП-1Р не відбувається також і в нормальних С-клітинах щитоподібної залози людини. В клінічних дослідженнях семаглутиду не спостерігали також і вплив на рівень кальцитоніну в плазмі крові. Також випадки медулярного раку щитоподібної залози були відсутні в клінічних дослідженнях 3 фази, в яких 4792 пацієнти отримували семаглутид. Отже, з урахуванням сукупності наявних даних щодо семаглутиду та інших агоністів ГПП-1Р, релевантність для людини факту утворення С-клітинних пухлин у гризунів класифікована, як низька.

Окрім С-клітинних пухлин інші пов'язані з препаратом пухлини у дослідженнях канцерогенного впливу не спостерігали під час введення мишам дозами, що в 59 разів перевищували МРТД, та щурам дозами, що в 6 разів перевищували МРТД.

**Безпеку для підшлункової залози** схвалених агоністів ГПП-1Р та інгібіторів DPP-4 ретельно моніторять виробники та органи охорони здоров'я. У деяких опублікованих звітах наведені припущення щодо ризику аденокарцином та глюкагоном підшлункової залози у разі застосування препаратів інкретину. Менше з тим, інформація, повідомлена за результатами цих досліджень, була спростована. На додаток, валідність імуногістохімічних даних щодо локалізації ГПП-1Р

в протоках та екзокринній частині підшлункової залози була поставлена під питання нещодавніми даними, що свідчать про те, що методика імуногістохімічного аналізу втратила валідність після появи комерційно доступної наразі методики виявлення антитіл. В пізніших дослідженнях, вільних цих методологічних проблем, не вдалось продемонструвати наявності ГПП-1Р в клітинах протоків чи в аденокарциномах підшлункової залози.

В 13-тижневому токсикологічному дослідженні семаглутиду на щурах спостерігали рідкі випадки мінімальної вогнищевої атрофії ацинарних клітин та моноклеарних запальних клітин екзокринної частини підшлункової залози, явища були низького ступеня тяжкості, їх виявляли у тварин, яким вводили препарат, та тварин з контрольної групи. Такі явища є частими у щурів, в цій програмі їх спостерігали лише в одному дослідженні. Отже, ці результати були класифіковані як такі, зв'язок яких з препаратом є малоімовірним. Дещо менша маса підшлункової залози мавп в 52-тижневому дослідженні та дегрануляція ацинарних клітин екзокринної частини підшлункової залози DRF мавп були класифіковані, як вторинні, ймовірний наслідок зниження споживання корму. Свідчення викликаного семаглутидом гострого панкреатиту, аденокарцином підшлункової залози, глюкозагонієм чи інших проліферативних уражень підшлункової залози у жодному з токсикологічних досліджень під час багаторазового введення чи в 2-річних дослідженнях канцерогенного впливу не спостерігали. Отже, специфічні проблеми, пов'язані з можливими небажаними явищами з боку підшлункової залози людини, в програмі токсикологічних досліджень семаглутиду ідентифіковані не були. Це відповідає і висновкам за результатами оцінки безпеки для підшлункової залози агоністів ГПП-1Р, проведеної FDA (Управління з контролю харчових продуктів та лікарських засобів) США та ЕМА (Європейська агенція контролю лікарських засобів).

**Електрокардіографічні (ЕКГ) обстеження**, проведені в 52-тижневому дослідженні на мавпах, показали хронічну блокаду лівого вузла у одній самиці з групи введення препарату високою дозою (в 27 разів вищою за МРТД). Отже, були проведені додаткові ширші ЕКГ обстеження, які підтвердили, що аномальні результати були отримані лише для однієї тварини. Результати ЕКГ обстеження були класифіковані, як небажане явище, хоча клінічні ознаки у тварини були відсутні. Беручи до уваги відсутність інших небажаних змін, аномальні результати ЕКГ у цієї тварини зумовили визначення значення NOAEL у дослідженні на мавпах у разі довготривалого введення, як відповідне проміжній дозі, 0,06 мг/кг, двічі на тиждень. Блокада лівого вузла є рідким явищем у мавп та у людини, в більшості випадків це явище є наслідком супутнього захворювання серця. Частота випадків блокади лівого вузла в програмі клінічних досліджень семаглутиду була дуже низькою, однаковою в групах семаглутиду та препаратів порівняння.

**Отже:** у дослідженнях токсичного та канцерогенного впливу семаглутиду були виявлені ефекти, класифіковані, як опосередковані фармакологічним впливом, активацією ГПП-1Р, прямим чи вторинним наслідком зменшення споживання корму і приросту маси тіла. Як і очікувалось, семаглутид викликав гіперплазію і неоплазію С-клітин щитоподібної залози гризунів. Зміни С-клітин у гризунів є класовим ефектом агоністів ГПП-1Р, релевантність для людини пухлин С-клітин

	у гризунів класифікована, як низька. Інші ймовірно значущі клінічні ефекти, асоційовані з семаглутидом, не спостерігали.
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p>Здатність семаглутиду впливати на фертильність, внутрішньоутробний розвиток плоду, пре- і постнатальний розвиток досліджували під час введення щурам, кроликам та яванським макакам відповідно до вимог настанови ICH S5. Яванські макаки були включені в дослідження як третій вид, оскільки низька переносимість самицями кроликів не дозволила визначити коефіцієнт безпеки для цього виду та для людини, а також з урахуванням того, що результати досліджень токсичного впливу на внутрішньоутробний розвиток плоду щурів свідчили про необхідність оцінки внутрішньоутробного розвитку плоду у тварин з анатомією та функціями жовткового мішка ближчими до таких у людини ніж у щурів.</p> <p>У дослідженнях на тваринах була продемонстрована токсичність для репродуктивних функцій представлених наразі на ринку агоністів ГПП-1Р, ці препарати, як правило, не рекомендують застосовувати в період вагітності. Загалом, спостережені ефекти полягали в уповільненні росту плоду та скелетних аномаліях, включно із запізненням окостеніння. На додаток, у дослідженнях на тваринах деяких агоністів ГПП-1Р спостерігали випадки загибелі та аномалій плоду. Вплив на фертильність самців щурів виявлений не був. У самиць щурів семаглутид викликав збільшення тривалості естроного циклу, а також зменшення кількості жовтих тіл, що, в свою чергу, впливало на кількість імплантацій та об'єм потомства. Ці явища були класифіковані, як не небажана адаптивна відповідь, наслідок фармакологічного ефекту семаглутиду на споживання корму та масу тіла.</p> <p>Семаглутид завдавав ембріотоксичного впливу на щурів. Спостереженими ефектами були загибель плоду, уповільнення росту, аномалії скелету та внутрішніх органів. Їх спостерігали під час введення дозами 0,03 мг/кг/доба та вище, при значеннях AUC нижчих, ніж у разі клінічного застосування МРТД 1 мг/тиждень. Результатами механістичних досліджень було продемонстровано, що ембріотоксичний вплив семаглутиду на щурів відбувався в період органогенезу, коли обернений жовтковий мішок з функціями плаценти є критичним для постачання поживних речовин ембріону плоду (GD7-13). Протягом цього періоду відбувається експресія функціональних ГПП-1Р в тканинах жовткового мішка, ембріотоксичний вплив семаглутиду пригнічували <i>in vitro</i> доданням специфічних антагоністів ГПП-1Р. Ці спостереження свідчать про роль ГПП-1Р в ембріотоксичному впливі на щурів. Також було продемонстровано, що семаглутид досягає оберненого жовткового мішка та перешкоджає утворенню піноцитотичних пухирців в клітинах жовткового мішка, що, ймовірно, призводить до пригнічення транспорту поживних речовин через клітини жовткового мішка з організму самиці до ембріону. Цей механізм класифікований як такий, релевантність якого для людини є малоімовірною через різницю анатомії та функцій жовткового мішка, а також внаслідок відсутності експресії ГПП-1Р в жовтковому мішку яванських макак. Подальші подробиці наведені в окремому документі з</p>
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	

результатами оцінки.

У кроликів втрату вагітності на ранньому етапі та більшу частоту незначних аномалій плоду спостерігали під час введення дозами 0,0025 мг/кг/доба та вище, при рівні експозиції нижчому, ніж у разі клінічного застосування, у разі застосування МРТД, 1 мг/тиждень. Аномалії плоду кроликів не були подібними до таких у шурів. Спостережені явища у кроликів, можливо, були наслідком виразного впливу на масу тіла самиць, оскільки було продемонстровано, що зниження споживання корму викликає збільшення частоти випадків втрати вагітності та аномалій плоду у кроликів. Менше з тим, безпосередній вплив семаглутиду на внутрішньоутробний розвиток плоду кроликів виключеним бути не може. Отже, значення NOAEL, за показниками впливу на внутрішньоутробний розвиток плоду кроликів, відповідає найнижчій дослідженій дозі, 0,001 мг/кг/доба, що відповідає експозиції, нижчій за таку у разі клінічного застосування МРТД, 1 мг/тиждень.

У яванських макак втрата вагітності на ранньому етапі відбувалась під час введення вищими дозами у дослідженні впливу та пре- та постнатальний розвиток, але не в двох дослідженнях впливу на внутрішньоутробний розвиток плоду мавп. Кілька спорадичних випадків аномалій плоду спостерігали у головному дослідженні впливу на внутрішньоутробний розвиток плоду і не спостерігали у дослідженнях пре- і постнатального розвитку. Ці аномалії були не схожі на такі у шурів, навряд чи могли призвести до втрати вагітності на ранньому етапі і збігались з істотним зниженням маси тіла самиці, що сягало 16 %. Відсутність погодженості результатів досліджень і відсутність спільних характеристик аномалій плоду підтверджує, що ці явища були або випадковими, або викликаними зі стресом та/або зниженням маси тіла самиці. Менше з тим, внаслідок обмежених наявних даних історичного контролю, а також відсутності досвіду досліджень на яванських макаках, в яких відбувався такий істотний вплив на масу тіла самиць, не можна виключити, що втрата вагітності на ранньому етапі та аномалії плоду були пов'язані з препаратом. Отже, загалом, значення NOAEL за показниками впливу на внутрішньоутробний розвиток плоду яванських макак було визначене, як відповідне низькій дозі, 0,015 мг/кг один раз на три дні, що приблизно відповідає клінічній експозиції у разі застосування МРТД 1 мг/тиждень.

У дослідженнях пре- та постнатального розвитку плоду яванських макак введення препарату самицям припиняли в 140 день вагітності, в подальшому препарат їм не вводили, аби позбавити стресу, зумовленого зменшенням маси тіла, на період пологів та лактації. Маса тіла потомства та самиць в групах введення препарату двома найвищими дозами була нижче ніж у тварин з контрольної групи в День 1 після пологів, втім, тварини набирали вагу протягом періоду лактації, на День 180 після пологів різниця між групами була відсутня. Вплив на нейробіохімічні параметри потомства в групах застосування семаглутиду усіма дозами виявлений не був.

Дані, отримані в стандартних дослідженнях токсичного впливу на репродуктивні функції та механістичних дослідженнях, були розглянуті для оцінки ризику для людини, пов'язаного із застосуванням препарату в період вагітності. Дані механістичних досліджень підтверджують, що релевантність для людини пов'язаного

	<p>з жовтковим мішком впливу на внутрішньоутробний розвиток плоду щурів є малоймовірною. Менше з тим, наявність додаткових механізмів повністю виключена бути не може. Втрата вагітності та аномалії плоду, спостережені у кроликів та мавп, можуть бути випадковими чи викликаними істотним зниженням маси тіла самиць. Втім релевантність для людини, за наявними даними, виключена бути не може. Отже, застосування семаглутиду в період вагітності не рекомендоване.</p>
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>Введення семаглутиду молодим щурам протягом 11 тижнів викликало зменшення споживання корму та зниження приросту маси тіла, що перевищувало ефект лише зменшеного споживання корму, про що свідчить порівняння з показниками в контрольній групі тварин, які отримували таке саме харчування. Семаглутид викликав затримку досягнення статевої зрілості самців та самиць, маса тіла на час досягнення статевої зрілості була більшою, ніж у тварин з контрольної групи, що отримували порівняне харчування. Менше з тим, подальший вплив на регулярність естрозного циклу самиць, масу чи патології репродуктивних органів, за результатами мікроскопічного обстеження, самців та самиць, лібідо, репродуктивні функції чи плодовитість тварин обох статей, або на здатність самиць зберігати вагітність до середини періоду вагітності виявлений не був. Отже, затримка досягнення статевої зрілості не була класифікована, як небажане явище. Відповідно, значення NOAEL було встановлене, як відповідне найбільшій дослідженій дозі, 0,6 мг/кг/доба, що відповідає експозиції, що в 22 рази перевищує таку у разі застосування МРТД, 1 мг/тиждень.</p>
<p>б) місцева переносимість</p>	<p>Оцінка місцевої переносимості семаглутиду свідчить лише про рідкі і незначні зміни на ділянці ін'єкції, що пояснювались впливом розчинника чи самою процедурою підшкірної ін'єкції. Такий саме розчинник, динатрій гідрофосфат дигідрат (1,42 мг/мл), пропіленгліколь (14,0 мг/мл) та фенол (5,50 мг/мл) в воді для ін'єкцій, значення рН скориговане до 7,4, використовували в усіх токсикологічних дослідженнях, склад розчинника був таким саме, що й в препараті, призначеному для клінічного застосування. Отже: рідкі реакції тканин, спостережені після введення лікарського препарату, семаглутиду, в токсикологічних дослідженнях, були низького ступеня тяжкості та не класифіковані як такі, що є проблемою для безпеки людини.</p>
<p>7) додаткові дослідження токсичності:</p>	<p>Було проведено токсикологічне дослідження на самицях міні-свиней геттінгенської породи для оцінки можливості використання цих тварин в якості третього виду у дослідженнях внутрішньоутробного розвитку плоду. Даними цього дослідження було продемонстровано, що переносимість самицями є низькою, оскільки ці тварини переносили лише експозицію, що перевищувала не більше ніж в 6 разів таку у разі застосування МРТД, 1 мг/тиждень, за показниками AUC. Оскільки яванські макаки переносили дози, що в 27 разів перевищували МРТД в 52-тижневому токсикологічному дослідженні, саме яванські макаки були обрані для оцінки впливу вищих доз семаглутиду на внутрішньоутробний розвиток плоду.</p>
<p>антигенність (утворення антитіл)</p>	-

імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	<p>У специфікації на лікарський препарат, семаглутид, вказані чотири групи домішок – гідрофільні домішки, гідрофобні домішки 1, гідрофобні домішки 2 та високомолекулярні білки (НМWP). Усі ці домішки пов'язані із семаглутидом та були атестовані в доклінічних дослідженнях.</p> <p>В період розробки препарату семаглутид виробляли шляхом синтезу аж до фази 2 клінічних досліджень.</p> <p>До початку 3-ї фази клінічних досліджень процес був змінений на такий, в якому пептидну основу семаглутиду отримували методом рекомбінантної ДНК технології з використанням штаму <i>Saccharomyces cerevisiae</i>. Результати аналітичного порівняльного дослідження підтвердили, що зі зміною процесу виробництва змінився, в основному, низький вміст фонових домішок, тоді як профіль домішок, пов'язаних з препаратом загалом, домішок, що впливають на стабільність, є однаковим при виробництві семаглутиду обома методами. І фонові домішки, і ідентифіковані групи домішок, пов'язаних з препаратом, були протестовані в доклінічних дослідженнях в концентраціях, що перевищували їхній вміст в готовому лікарському препараті. В доклінічних дослідженнях рівень NOAEL груп домішок дорівнював вмісту, що в 61 – 108 разів перевищував найвищий рівень під час введення один раз на тиждень дозою 1 мг (МРТД) пацієнтові з масою тіла 70 кг. Відповідно, вважається, що безпека домішок атестована, і запропоновані критерії прийнятності під час використання вважаються обґрунтованими. Оскільки межі, передбачені специфікацією на період зберігання, є нижчими за запропоновані критерії під час використання, межі на період зберігання також вважаються обґрунтованими.</p> <p>Домішки, пов'язані з виробничим процесом, при виробництві лікарського препарату не утворюються.</p> <p>Була виявлена одна органічна вилугована речовина, що не стала причиною проблемою безпеки.</p>

інше	<p><b>Оцінка допоміжних речовин</b></p> <p>Допоміжні речовини в складі лікарського препарату, семаглутиду (двонатрій гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь та фенол), є добре відомими, використовуються в інших представлених на ринку лікарських препаратах для підшкірного введення. Склад лікарського препарату, семаглутиду, є подібним до складу ліраглутиду (Віктоза®), агоніста ГПП-1Р, схваленого в усьому світі для довготривалого підшкірного введення один раз на день. Під час введення один раз на тиждень доза кожної з допоміжних речовин у разі застосування семаглутиду є меншою, ніж у разі застосування ліраглутиду (Віктоза®). Отже, вважається, що безпека допоміжних речовин у складі лікарського препарату, семаглутиду, адекватно атестована у разі довгострокового підшкірного введення людині.</p> <p><b>Рівень експозиції під час введення тваринам порівняно з таким під час введення людині</b></p> <p>У Таблиці 5, наведена інформація щодо коефіцієнтів експозиції під час введення тваринам та людині, за показниками AUC, дозами, що відповідають NOAELs для тварин, та показниками AUC під час введення МРТД, 1 мг/тиждень, людині. У дослідженнях канцерогенного впливу на гризунів показник NOAEL визначений не був внаслідок утворення С-клітинних пухлин під час введення усіма дослідженими дозами.</p> <p>Таблиця 5. Коефіцієнти експозиції за показниками AUC, під час введення тваринам дозам, відповідним NOAEL, та людині МРТД MRHD (1 мг/тиждень)</p> <table border="1" data-bbox="507 1093 1497 1518"> <thead> <tr> <th>Тип дослідження</th> <th>Миші</th> <th>Щури</th> <th>Мапи</th> <th>Кролики</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Токсичний вплив у разі тривалого введення</td> <td>NE</td> <td>27</td> <td>5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Канцерогенний вплив</td> <td>NE</td> <td>NE</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Вплив на репродуктивні функції та розвиток</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Комбіновані дослідження впливу на фертильність та внутрішньоутробний розвиток</td> <td>-</td> <td>0.1</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Вплив на внутрішньоутробний розвиток</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>0,03</td> </tr> <tr> <td>Токсичний вплив на пре- та постнатальний розвиток</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Токсичний вплив на молодих тварин</td> <td>-</td> <td>22</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>NE: не встановлений. “-“: незастосовне. Показники експозиції людини, ґрунтовані на середніх даних дослідження 3536; AUC<sub>0-168 год.</sub>: 4684 год.*нМ, C<sub>max</sub>: 32 нМ.</p>	Тип дослідження	Миші	Щури	Мапи	Кролики	Токсичний вплив у разі тривалого введення	NE	27	5	-	Канцерогенний вплив	NE	NE	-	-	Вплив на репродуктивні функції та розвиток	-	-	-	-	Комбіновані дослідження впливу на фертильність та внутрішньоутробний розвиток	-	0.1	-	-	Вплив на внутрішньоутробний розвиток	-	-	1	0,03	Токсичний вплив на пре- та постнатальний розвиток	-	-	1	-	Токсичний вплив на молодих тварин	-	22	-	-
Тип дослідження	Миші	Щури	Мапи	Кролики																																					
Токсичний вплив у разі тривалого введення	NE	27	5	-																																					
Канцерогенний вплив	NE	NE	-	-																																					
Вплив на репродуктивні функції та розвиток	-	-	-	-																																					
Комбіновані дослідження впливу на фертильність та внутрішньоутробний розвиток	-	0.1	-	-																																					
Вплив на внутрішньоутробний розвиток	-	-	1	0,03																																					
Токсичний вплив на пре- та постнатальний розвиток	-	-	1	-																																					
Токсичний вплив на молодих тварин	-	22	-	-																																					
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Семаглутид був оцінений у всебічній програмі до клінічних досліджень. В фармакологічних дослідженнях було підтверджено, що семаглутид є сильнодіючим селективним агоністом ГПП-1Р, що забезпечує відомі фармакологічні ефекти класу препаратів, агоністів ГПП-1Р, а саме, зниження вмісту глюкози в крові та зниження маси тіла. На додаток, семаглутид знижував інтенсивність атеросклерозу та асоціювався з протизапальною дією в уражених тканинах аорти.</p> <p>Фармакокінетичні характеристики семаглутиду змінювались пропорційно дозі, тривалість періоду напіввиведення з плазми крові різних видів зростали зі збільшенням маси тіла. Період напіввиведення для людини становить приблизно один тиждень, що підтверджує доцільність введення раз на тиждень. Метаболічне перетворення</p>																																								

семаглутиду відбувається за спільними шляхами розпаду пептидів та жирних кислот, профіль метаболітів є однаковим для тварин та людини.

Результати доклінічних фармакологічних досліджень, загалом, відповідали відомій дії агоністів ГПП-1Р. Відомий вплив препаратів цього класу на гіпер- та неоплазію С-клітин щитоподібної залози спостерігали у гризунів. На підставі сукупності наявних даних доклінічних та клінічних досліджень, релевантність для людини цього класового впливу на гризунів класифікована, як низька. Семаглутид завдавав небажаного впливу на внутрішньоутробний розвиток плоду щурів, опосередкований механізмом дії ГПП-1Р в жовтковому мішку гризунів. З урахуванням різниці анатомії та функцій жовткового мішка тварин різних видів, а також того, що експресія ГПП-1Р не відбувається в жовтковому мішку яванських макак, вважається, що релевантність цього механізму для людини є малоймовірною.

Збільшення частоти випадків втрати вагітності та аномалій плоду, спостережене у кроликів та мавп, може бути випадковим або пов'язаним з істотним зниженням маси тіла самиць. Втім на підставі наявних даних значущість для людини цих даних виключена бути не може. Отже, застосування семаглутиду в період вагітності не рекомендоване.

Загалом, у всебічній програмі доклінічних досліджень проблеми безпеки, що робили би неможливим тривале підшкірне введення препарату людині, ідентифіковані не були.

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 №1**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, зі збільшенням дози дослідження при підшкірному введенні здоровим добровольцям чоловічої статі препарату семаглутиду (NNC 0113-0217) однією дозою для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик NN9535-1820
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	12 червня 2007 – 9 жовтня 2007

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина																																
9. Кількість досліджуваних	<p>Було заплановано включення до 72 добровольців – по вісім здорових чоловіків до груп введення кожною з доз (шість груп введення активного препарату та дві групи плацебо). В цілому, до участі в дослідженні було фактично залучено 56 здорових чоловіків; з них 42 чоловіки отримували NNC 0113-0217 та 14 отримували плацебо. Інформація щодо розподілу добровольців наведена нижче:</p> <table border="1" data-bbox="544 589 1517 909"> <thead> <tr> <th></th> <th>Плацебо</th> <th>NNC 0113-0217</th> <th>В цілому</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Проведений скринінг</td> <td>14</td> <td>44</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td>Рандомізовано</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>Відсторонено (не отримали препарат)</td> <td>14</td> <td>42</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Отримали препарат</td> <td>14</td> <td>42</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>Завершили участь в дослідженні</td> <td>14</td> <td>42</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>Набір даних для аналізу безпеки</td> <td>14</td> <td>42</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>Набір даних для ФК/ФД аналізу</td> <td>14</td> <td>41</td> <td>55</td> </tr> </tbody> </table>		Плацебо	NNC 0113-0217	В цілому	Проведений скринінг	14	44	76	Рандомізовано	0	2	58	Відсторонено (не отримали препарат)	14	42	2	Отримали препарат	14	42	56	Завершили участь в дослідженні	14	42	56	Набір даних для аналізу безпеки	14	42	56	Набір даних для ФК/ФД аналізу	14	41	55
	Плацебо	NNC 0113-0217	В цілому																														
Проведений скринінг	14	44	76																														
Рандомізовано	0	2	58																														
Відсторонено (не отримали препарат)	14	42	2																														
Отримали препарат	14	42	56																														
Завершили участь в дослідженні	14	42	56																														
Набір даних для аналізу безпеки	14	42	56																														
Набір даних для ФК/ФД аналізу	14	41	55																														
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна задача:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка безпеки та переносимості збільшуваних доз NNC 0113-0217 при одноразовому підшкірному введенні здоровим добровольцям чоловічої статі для визначення максимальної переносимої дози.</li> </ul> <p><b>Вторинні задачі:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка фармакокінетичних характеристик NNC 0113-0217 при підшкірному введенні збільшуваною одноразовою дозою здоровим добровольцям чоловічої статі</li> <li>• Оцінка фармакодинамічного впливу NNC 0113-0217 на контроль глюкози при підшкірному введенні збільшуваною одноразовою дозою здоровим добровольцям чоловічої статі</li> <li>• Вивчення впливу NNC 0113-0217 на відчуття апетиту та потребу в енергії здорових добровольців чоловічої статі при підшкірному введенні збільшуваною одноразовою дозою</li> <li>• Вивчення впливу NNC 0113-0217 на діурез здорових добровольців чоловічої статі при підшкірному введенні збільшуваною одноразовою дозою</li> </ul>																																
11. Дизайн клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване дослідження зі збільшенням одноразової дози, для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик NNC 0113-0217 в порівнянні з плацебо, при введенні здоровим добровольцям чоловічої статі.</li> <li>• Одноразове введення збільшуваною дозою, сім рівнів доз, в паралельних групах, по 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 15 та 20 мг/кг маси тіла (були заплановані також і дози по 40 та 80 мг/кг для визначення максимальної переносимої дози). Після завершення введення кожній з</li> </ul>																																

	<p>когорт здійснювали сліпу оцінку безпеки (включно з ФК даними за 48 годин), прогресування до наступної когорти було не гарантоване, якщо аналіз безпеки свідчив про досягнення непереносимої дози (заздалегідь визначена, як рівень, при якому у <math>\geq 50</math> % добровольців виникали клінічно значущі побічні реакції середнього/високого ступеня тяжкості, причинно-наслідковий зв'язок яких з досліджуваним препаратом є можливим чи ймовірним, або у <math>\geq 1</math> добровольця виникла серйозна побічна реакція, причинно-наслідковий зв'язок яких з досліджуваним препаратом є можливим, аналіз здійснювала Група безпеки дослідження до введення препарату когорти отримання наступною дозою).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Після успішного скринінгу (Візит 1), починався 8-денний період перебування в дослідницькому центрі (Візит 2), протягом якого були передбачені обстеження до введення препарату (День 0), день введення (День 1) та шість додаткових днів (Дні 2–8) з постійним моніторингом та оцінкою глікемічного контролю. Якщо результати клінічної оцінки це дозволяли, добровольців виписували, надалі вони відвідували клініку, здійснювали два додаткових амбулаторних візити (Візити 3 та 4) а також візит на етапі подальшого спостереження (Візит 5).</li> </ul>
12. Основні критерії включення	Головні критерії включення: чоловіки віком 18–65 років, з індексом маси тіла $< 35,0$ кг/м <sup>2</sup> (маса тіла від 50 до 150 кг) та в задовільному загальному стані здоров'я, що підтверджено анамнезом, результатами лікарського обстеження, включно з ЕКГ, та лабораторних аналізів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Активний препарат, NNC 0113-0217 (розчин для ін'єкцій 1 мг/мл та 10 мг/мл), вводили в формі одноразової підшкірної ін'єкції у шкірну складку на передній частині стегна, приблизно о 08:00 в день введення, з використанням 1,5 мл картриджу та одноразової голки NordiPen® чи Novofine®. Дози становили 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 15 та 20 мкг/кг маси тіла.</p> <p>В дослідженні був використаний препарат серій TLDP 004 (розчин 1 мг/мл) та TLDP 005 (розчин 10 мг/мл 10).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Розчин плацебо для ін'єкцій вводили так саме, як активний препарат. А дослідженні була використана серія препарату TLDP 003 (розчин плацебо).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Фармакокінетичні змінні:</b> Концентрація в плазмі крові NNC 0113-0217 за 416 годин</p> <p><b>Фармакодинамічні змінні:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вміст глюкози в плазмі крові, інсуліну та глюкагону натще, вранці</li> </ul>

	<p>(Візит 1, 2 (всі дні), 3 та 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Профіль вмісту глюкози в плазмі крові, інсуліну та глюкагону за 14 годин, Візит 2 (День 1)</li> <li>• Маса тіла та індекс маси тіла</li> <li>• Відчуття апетиту, оцінка за візуальною аналоговою шкалою (оцінка відчуття голоду, повноти, насиченості, очікуваного споживання їжі, відчуття спраги, самопочуття чи наявності нудоти) після прийому стандартизованої їжі під час Візиту 2 (Дні 0, 2 та 8)</li> <li>• Споживання енергії при отриманні заздалегідь визначеної їжі під час Візиту 2 (Дні 0, 2 та 8)</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Побічні реакції</li> <li>• Клінічні лабораторні аналізи (клінічний аналіз крові, біохімія крові, вміст кальцитоніну, профіль ліпідів, параметри зсідання крові, аналіз сечі)</li> <li>• Лікарське обстеження</li> <li>• Головні показники життєдіяльності організму</li> <li>• ЕКГ.</li> </ul> <p>Інші обстеження</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Діурез – загальний об'єм сечі, зібраної за 24 години, для оцінки діурезу під час Візиту 2 (до введення – День 0 та після введення – в Дні 1 та 7)</li> <li>• Вміст глюкози в крові після їжі, оцінка в заздалегідь визначені часові точки під час Візиту 2 (Дні 0, 1, 2, 4 та 7)</li> <li>• Оцінка наявності антитіл до NNC 0113-0217 під час Візиту 2 (День 0) та Візиту 5 (подальше спостереження)</li> </ul>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Були передбачені два набори даних для аналізу. До набору для оцінки безпеки були включені дані усіх рандомізованих добровольців, що отримували препарат (в цілому, 56 добровольців). До набору для ФК/ФД аналізу були включені дані усіх рандомізованих добровольців, що отримували препарат, відповідали усім критеріям включення та не відповідали жодному з критеріїв не включення, для яких були наявні показники для оцінки за ФК та/або ФД критеріями (в цілому, 55 добровольців).</p> <p>Застосовували два двосторонніх тести та 5 % рівень вірогідності.</p> <p>Первинною задачею була оцінка безпеки та переносимості NNC 0113-0217 при введенні здоровим добровольцям чоловічої статі.</p> <p>Первинними критеріями безпеки були побічні реакції, результати лікарського обстеження, ЕКГ та клінічні лабораторні параметри. Усі параметри безпеки оцінювали методами описової статистики, методи формальної статистики не застосовували.</p> <p>Вторинні кінцеві критерії ефективності включали фармакокінетичні та фармакодинамічні кінцеві критерії.</p> <p>За профілями концентрації NNC 0113-0217 в плазмі крові за 416</p>

годин були визначені наступні фармакокінетичні кінцеві параметри:  $AUC_{0-48\text{год}}$ ,  $AUC_{0-168\text{год}}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{\text{last}}$ ,  $AUC_{\%extra}$ ,  $C_{\text{max}}$ ,  $t_{\text{max}}$ ,  $\lambda_z$ ,  $t_{1/2}$ , кліренс (CL), уявний об'єм розподілу ( $V_z/F$ ) та середня тривалість перебування в організмі (MRT). Пропорційність дозі,  $AUC_{0-48\text{год}}$ ,  $AUC_{0-168\text{год}}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  та  $C_{\text{max}}$ , оцінювали за лінійною регресією логарифмічно трансформованих показників з урахуванням логарифму (доза). Була перевірена гіпотеза щодо пропорційності дозі; ця гіпотеза відповідна куту нахилу графіку регресії, коефіцієнт дорівнює 1.

Фармакодинамічними кінцевими параметрами були: зміна вмісту глюкози, інсуліну та глюкагону в плазмі крові натще, в порівнянні з показниками до введення (День 0), в День 2 та День 8 Візиту 2;  $AUC_{\text{glucose}0-14\text{год}}$ ,  $AUC_{\text{insulin}0-14\text{год}}$ ,  $AUC_{\text{glucagon}0-14\text{год}}$ ; зміна маси тіла та ІМТ за період від до введення до подальшого спостереження; відчуття апетиту, оцінка за візуальною аналоговою шкалою (оцінка відчуття голоду, наповнення, насиченості, очікуваного споживання їжі, відчуття спраги, самопочуття чи відсутності нудоти) після споживання стандартизованої їжі, а також споживання енергії під час обіду без обмеження доступу до їжі в Дні 0, 2 та 8 Візиту 2.

Дані щодо вмісту глюкози інсуліну та глюкагону в плазмі крові в День 2 та 8 аналізували з використанням моделі для повторюваних показників з урахуванням дози, дня та взаємодії дози та дня в якості фіксованих ефектів, а значень до введення та взаємодії значень до введення та дня в якості коваріати. Був перевірений загальний вплив дози в Дні 2 та 8. Значення  $AUC_{0-14\text{год}}$  вмісту глюкози інсуліну та глюкагону в плазмі крові були надані логарифмічній трансформації, аналіз був проведений з використанням лінійної нормальної моделі (ANOVA, варіаційний аналіз), з урахуванням дози, як фіксованого ефекту, а значення перед введенням препарату в якості коваріати. Був перевірений загальний вплив дози. Дані щодо параметрів тіла, відчуття апетиту та споживання енергії підсумовували лише методами описової статистики.

Незапланований пошуковий аналіз пропорційності дозі при введенні NNC 0113-0217 найбільшими дозами (10, 15 та 20 мкг/кг; а також 5, 10, 15 та 20 мкг/кг) був проведений з використанням значень кінцевих показників  $AUC_{0-48\text{год}}$ ,  $AUC_{0-168\text{год}}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  та  $C_{\text{max}}$ .

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

Усі добровольці були чоловіками.

	Плацебо (n=14)	0,625 мкг/кг (n=6)	1,25 мкг/кг (n=6)	2,5 мкг/кг (n=6)
Вік (років) (середній $\pm$ СВ)	42,2 $\pm$ 8,9	44,0 $\pm$ 9,8	44,3 $\pm$ 9,8	40,3 $\pm$ 12,5
Етнічне походження, N (%)				
Біла раса	14 (100%)	6 (100%)	5 (83,3%)	6 (100%)
Чорна раса/афроамериканці	0	0	0	0
Інші (араби)	0	0	1 (16,7%)	0

	Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> ) (середній ±СВ)	25,6±2,7	26,9±1,4	25,7±1,4	25,5±2,1
	Маса тіла (кг) середня ±СВ	80,9±10,7	90,4 ± 6,7	81,9 ± 7,4	79,5 ± 8,8
		5 мкг/кг (n=6)	10 мкг/кг (n=6)	15 мкг/кг (n=6)	20 мкг/кг (n=6)
	Вік (років) (середній ±СВ)	30,7±4,5	36,2±9,2	39,8±9,9	38,8±7,3
	Етнічне походження, N (%)				
	Біла раса	5 (83,3%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
	Чорна раса/афроамериканці	1 (16,7%)	0	0	0
	Інші (араби)	0	0	0	0
	Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> ) (середній ±СВ)	27,4±2,1	26,2±1,4	26,2±1,5	25,4±3,2
	Маса тіла (кг) середня ±СВ	91,7±10,6	82,1±8,0	82,7±7,5	84,1±14,1
20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гармонійне середнє значення періоду напіввиведення, <math>t_{1/2}</math>, в плазмі крові становило, приблизно, 5 днів в групі введення дозою 5 мкг/кг та 6½ – 7 днів в групах введення дозами 10, 15 та 20 мкг/кг.</li> <li>• Медіана значення <math>t_{max}</math> в групі введення дозою 5 мкг/кг становила 30 годин та варіювала в діапазоні 16–20 годин в групах введення дозами 10, 15 та 20 мкг/кг.</li> <li>• Пропорційність дозі за показниками <math>AUC_{0-48 год.}</math>, <math>AUC_{0-168 год.}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>C_{max}</math> продемонстрована не була для всього інтервалу доз 0,625-20 мкг/кг. Однак, даними пошукового аналізу була продемонстрована пропорційність дозам за цими показниками при введенні препарату дозами 10, 15 та 20 мкг/кг.</li> <li>• Вміст глюкози в крові натще був вірогідно нижчим через один день після введення препарату, на 0,40 (95% ДІ: -0,71 – -0,08) та 0,33 (95% СІ: -0,65 – -0,01) ммоль/л при введенні дозами 5 та 15 мкг/кг, відповідно, в порівнянні з плацебо. Вплив на цей показник через сім днів після введення виявлений не був.</li> <li>• Вміст інсуліну в плазмі крові натще був вірогідно нижчим через один день після введення препарату, на 7,32 (95% ДІ: 1,86–12,77) та 19,43 (95% ДІ: 14,00–24,85) ммоль/л при введенні дозами по 10 та 15 мкг/кг, відповідно, в порівнянні з плацебо. Вплив на цей показник через сім днів після введення виявлений не був.</li> <li>• Безсумнівна відповідь на препарат за показником вмісту глюкагону в плазмі крові натще, в порівнянні з плацебо, виявлена не була, ані через один, ані через сім днів після введення.</li> <li>• Значення вмісту глюкози в плазмі крові, <math>AUC_{0-14 год.}</math> було вірогідно нижчим в групах введення препарату дозами по 10, 15 та 20 мкг/кг, на 7 % (10 мкг/кг: 0,88–0,97 95% ДІ), 14 % (15 мкг/кг: 0,82–0,91 95% ДІ) та 10 % (20 мкг/кг: 0,86–0,95 95% ДІ), відповідно, в порівнянні з плацебо.</li> <li>• Значення вмісту інсуліну в плазмі крові, <math>AUC_{0-14 год.}</math> було вірогідно нижчим в групах введення препарату дозами 10, 15 та 20 мкг/кг, на 40 % (10 мкг/кг: 0,44–0,83 95% ДІ), 59 % (15 мкг/кг: 0,30–0,56 95% ДІ) та 38 % (20 мкг/кг: 0,45–0,5 95% ДІ), відповідно, в порівнянні з плацебо.</li> <li>• Безсумнівна відповідь на препарат за показником вмісту глюкагону в плазмі крові, <math>AUC_{0-14 год.}</math></li> <li>• Середні оцінки за шкалою ВАШ (Візуальна аналогова шкала)</li> </ul>				

	<p>відчуття голоду та очікуваного споживання їжі були дещо нижчим в групах введення препарату дозами по 10, 15 та 20 мкг/кг в порівнянні з плацебо при проведенні тесту з їжею через один день після введення. Середні оцінки відчуття повноти та насиченості в цих групах, як правило, були вищими, ніж в групі плацебо, оцінки самопочуття були нижчими, а нудоти – вищими. Вплив препарату на оцінки по шкалі ВАШ через сім днів після введення виявлений не був.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Середнє зменшення споживання енергії в День 2, в порівнянні з показниками до введення препарату, в групах його введення дозами по 10, 15 та 20 мкг/кг становило 2034, 918 та 2136 кДж, відповідно, тобто, знижувалось на 24–35 %. Середнє збільшення в групі плацебо становило 209 кДж (4 %)</li> <li>• Середнє зменшення споживання енергії в День 8, в порівнянні з показниками до введення препарату, в групах його введення дозами по 10, 15 та 20 мкг/кг становило 2543, 643 та 2878 кДж, відповідно, тобто, знижувалось на 17–48 %. Середнє зменшення в групі плацебо становило 545 кДж (11 %).</li> <li>• Середнє зменшення маси тіла, в порівнянні з показниками до введення препарату, варіювало від 0 (1,25 мкг/кг) до 2,8 кг (10 мкг/кг); середнє зменшення в групі плацебо становило 0,9 кг.</li> </ul>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Максимальна переносима доза NNC 0113-0217 становила 15 мкг/кг маси тіла.</li> <li>• В період участі в дослідженні СПР були відсутні, жоден з добровольців, що отримали препарат, не був відсторонений від подальшої участі в дослідженні внаслідок ПР.</li> <li>• В цілому, про 57 ПР в період участі в дослідженні повідомили 27/56 (48 %) добровольців, усі реакції були низького чи середнього ступеня тяжкості.</li> <li>• Найчастішими ПР в період участі в дослідженні були нудота, диспепсія та блювання (29 реакцій з можливим причинно-наслідковим зв'язком з препаратом у 17 добровольців) в групах введення препарату дозами по 10, 15 та 20 мкг/кг; головний біль (10 реакцій – 8 можливим причинно-наслідковим зв'язком з препаратом – у 9 добровольців), ефект дози в цих випадках був не очевидним, а також зниження апетиту (6 реакцій у 6 добровольців), лише в групах введення препарату дозами по 15 та 20 мкг/кг, їхній причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом в більшості випадків (5/6) був можливим.</li> <li>• Приблизно 75 % усіх ПР в період участі в дослідженні (43 реакції у 21 добровольця) були оцінені як такі, що мають можливий причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом; ймовірним зв'язок не був в жодному з випадків.</li> <li>• В період участі в дослідженні пов'язане з дозою зростання вмісту кальцитоніну не спостерігали.</li> <li>• Епізоди гіпоглікемії в період участі в дослідженні були відсутні.</li> <li>• Пов'язане з дозою збільшення діурезу за 24 години в період участі в дослідженні було відсутнє.</li> <li>• Клінічно значущий вплив препарату на лабораторні параметри був відсутнім.</li> <li>• Вплив препарату на головні показники життєдіяльності організму, результати лікарського обстеження, ЕКГ та вміст глюкози в крові</li> </ul>

	<p>після їжі був відсутнім.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• В цілому, важливі проблеми безпеки в цьому дослідженні ідентифіковані не були.</li> </ul>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клінічно значущі сигнали з безпеки в цьому дослідженні ідентифіковані не були, переносимість NNC 0113 0217 була прийнятною при введенні дозами, нижчими максимальної переносимої дози, 15 мкг/кг маси тіла. Повідомлення про серйозні побічні реакції були відсутні.</li> <li>• Приблизно половина добровольців повідомила по 57 ПР в період участі в дослідженні, найчастішими з них були нудота, диспепсія та блювання, головний біль та зниження апетиту.</li> <li>• Продемонстровані ФК характеристики відповідали режиму введення NNC 0113-0217 один раз на тиждень. Для здорових добровольців гармонійне середнє значення періоду напіввиведення NNC 0113-0217 становило приблизно 5 днів в групах введення дозою 5 мкг/кг та 6½ – 7 днів в групах введення препарату дозами по 10, 15 та 20 мкг/кг.</li> <li>• Хоча пропорційність дозі за показниками <math>AUC_{0-48\text{год}}</math>, <math>AUC_{0-168\text{год}}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>C_{\text{max}}</math> продемонстрована не була для всього інтервалу доз 0,625-20 мкг/кг, даними пошукового аналізу була продемонстрована пропорційність дозам за цими показниками при введенні препарату дозами 10, 15 та 20 мкг/кг.</li> <li>• Вплив на вміст глюкози та інсуліну в плазмі крові натще був наявний на наступний день після введення препарату.</li> <li>• Середнє споживання енергії під час обіду через один день та через сім днів після введення препарату було помітно знижене в групах введення препарату дозами по 10, 15 та 20 мкг/кг в порівнянні з показниками до введення препарату; на споживання енергії на наступний день після введення препарату, ймовірно, вплинула нудота.</li> <li>• Відчуття голоду та очікування споживання їжі були, як правило, зниженими в групах введення препарату дозами по 10, 15 і 20 мкг/кг в порівнянні з плацебо через один день після введення препарату, а відчуття повноти та насиченості, як правило, зростало. Вплив препарату на ці оцінки апетиту через сім днів після введення препарату очевидним не був.</li> <li>• Пов'язане з дозою зростання діурезу в період дослідження не спостерігали.</li> </ul>

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 №2**

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження для оцінки фармакокінетичних характеристик та переносимості препарату NNC 0113-0217 при введенні добровольцям з нормальними нирковими функціями та нирковою недостатністю різного ступеня тяжкості. NN9535-3616
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	Дата початку: 02 лютого 2009 Дата завершення: 26 липня 2010

випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних	<p><input type="checkbox"/> Шість (6) добровольців отримували семаглутид високою дозою (ВД) (10 мкг/кг) до того, як проведення дослідження було зупинено, після чого введення семаглутиду було розпочато знов, фіксованою дозою (0,5 мг).</p> <p><input type="checkbox"/> Після повторного початку дослідження було проведено скринінг у 95 можливих добровольців, з яких 56 були включені в дослідження (доза семаглутиду становила 0,5 мг).</p> <p><input type="checkbox"/> При отриманні семаглутиду дозою 0,5 мг, один доброволець (з нирковою недостатністю низького ступеня тяжкості) був відсторонений від подальшої участі в дослідженні в день 2 візиту 3 (тривалість участі три дні та три ночі), його дані були виключені з набору даних для ФК аналізу. Ще у одного (1) добровольця значення концентрації семаглутиду в плазмі крові не перевищували нижньої межі кількісного визначення (LLOQ), його дані також були виключені з набору даних для ФК аналізу. Таким чином, загальна кількість добровольців, дані яких були включені до набору даних для ФК аналізу, становила 54.</p> <p><input type="checkbox"/> Дані усіх добровольців, що отримували препарат (6 отримали семаглутид HD та 56 – дозою по 0,5 мг) HD були включені в набір для оцінки безпеки; дані, отримані при введенні семаглутиду HD та фіксованою дозою, наведені окремо.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна задача:</b></p> <p><input type="checkbox"/> На етапі 1: порівняння кривих площі під кривою вмісту семаглутиду в плазмі крові за період від часу 0 до безкінечності (<math>AUC_{0-\infty}</math>), отриманих для добровольців з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості та для здорових добровольців з нормальними нирковими функціями.</p> <p><input type="checkbox"/> На етапі 2: порівняння значень <math>AUC_{0-\infty}</math> вмісту семаглутиду в плазмі крові, отриманих для добровольців з нирковою недостатністю низького та середнього ступеня тяжкості та для здорових добровольців з нормальними нирковими функціями. [Цю задачу перевірятимуть <b>ВИКЛЮЧНО</b> якщо не буде продемонстрована еквівалентність дії NNC 0113-0217 (семаглутиду) при нирковій недостатності високого ступеня тяжкості та при нормальних ниркових функціях на етапі 1 дослідження (відсутність впливу)].</p> <p><b>Вторинні задачі:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння значень <math>AUC_{0-48}</math> семаглутиду у добровольців з кінцевою стадією ниркової недостатності (ESRD), що потребують гемодіалізу, та значень <math>AUC_{0-48}</math> у добровольців з нормальними нирковими функціями (Етап 1).</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка того, чи завдає діаліз істотного впливу на фармакокінетичні характеристики семаглутиду (Етап 1).</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння важливих фармакокінетичних параметрів семаглутиду у добровольців з нирковою недостатністю різного ступеня тяжкості та у добровольців з нормальними нирковими функціями (Етапи 1 та 2).</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка безпеки однієї дози семаглутиду для добровольців з</p>

	<p>нормальними нирковими функціями та добровольців з нирковою недостатністю різного ступеня тяжкості (Етапи 1 та 2).</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p><input type="checkbox"/> Багатоцентрове, відкрите, в паралельних групах дослідження результатів введення однією дозою здоровим добровольцям та добровольцям з нирковою недостатністю, розподіленим на групи за показниками кліренсу креатиніну (швидкість гломерулярної фільтрації [ШГФ]), розрахованими за формулою Кокрофта – Голта.</p> <p><input type="checkbox"/> Дослідження складалось з візиту для скринінгу (візит 1), з подальшим збором сечі протягом 24 годин, що розпочинався негайно після скринінгу, та візиту 2 (в період двох днів після візиту 1), коли добровольці повертались до клініки із зібраною сечею. Період введення складався з візитів 3–9 (день 1 – день 21). Досліджуваний препарат вводили в день 1. Протягом цього періоду добровольці проводили три ночі в клініці (лише візит 3). Зразки крові для фармакокінетичного (ФК) аналізу брали під час візитів 3–9.</p> <p><input type="checkbox"/> Фінальний візит (візит 9) був також візитом для подальшого обстеження, він відбувався в день 21 після введення досліджуваного препарату. Загальна тривалість дослідження для індивідуального добровольця становила п'ять тижнів.</p> <p>Примітка: дослідження було розпочато з включення шістьох добровольців (три добровольці з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості та три добровольці з термінальною стадією ниркової недостатності), яким семаглутид був введений одноразово, дозою 10 мкг/кг (високою дозою); дані з безпеки були розглянуті проміжною групою спеціалістів з безпеки, було ухвалено рішення знизити дозу до 0,5 мг. Дослідження було розпочато знов, семаглутид вводили дозою 0,5 мг, результати, наведені в звіті клінічного дослідження, отримані при введенні препарату саме цією дозою.</p>
12. Основні критерії включення	<p><input type="checkbox"/> Добровольці чоловічої та жіночої (не здатні до народження дитини) статі, що відповідають заздалегідь визначеним критеріям ШГФ (розрахованими за формулою Кокрофта-Голта) для включення до кожної з груп за нирковими функціями.</p> <p><input type="checkbox"/> Вік 18–75 років (включно).</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла <math>\leq 40</math> кг/м<sup>2</sup>.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид (NNC 0113-0217) був поставлений компанією А/Т Ново Нордіск в формі розчину 10 мг/мл (номер серії VLDP024).</p> <p>Розчин постачали в формі попередньо заповнених шприц-ручок NordiPen® (1,5 мл). Для введення досліджуваного препарату використовували голки Novofine® (30G), також поставлені компанією А/Т Ново Нордіск.</p> <p>Препарат вводили (спочатку дозою 10 мкг/кг, надалі доза була змінена на 0,5 мг) підшкірно, в передню ділянку стегна добровольців. Всім добровольцям дослідження був введений препарат однієї серії.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Незастосовне.
15. Супутня терапія	-

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>За вимірними показниками концентрації препарату були розраховані наступні ФК параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Первинний кінцевий параметр, значення <math>AUC_{0-\infty}</math> для кожної з груп за нирковими функціями та співвідношення значень <math>AUC_{0-\infty}</math> для кожної з груп за нирковими функціями та для добровольців з нормальними нирковими функціями.</li> <li><input type="checkbox"/> Вторинні кінцеві параметри, а саме, <math>AUC_{(0-t)}</math>, загальне уявне виведення (<math>CL/F</math>), максимальна концентрація препарату в плазмі крові (<math>C_{max}</math>), постійна швидкості термінального виведення (<math>\lambda_z</math>), період напіввиведення (<math>t_{1/2}</math>), час до досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі крові (<math>t_{max}</math>) та уявний об'єм розподілу (<math>V_z/F</math>).</li> <li><input type="checkbox"/> Вміст семаглутиду в плазмі крові вимірювали протягом всієї участі в дослідженні. Фармакокінетичні параметри були розраховані з профілем вмісту семаглутиду в плазмі крові.</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Параметрами безпеки були побічні реакції (ПР), епізоди гіпоглікемії, результати клінічних лабораторних аналізів (клінічний та біохімічний аналіз крові, аналіз сечі), електрокардіограми (ЕКГ) за 12 відведеннями, лікарських обстежень, а також головні показники життєдіяльності організму.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><b>Визначення об'єму вибірки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Розрахунок об'єму вибірки ґрунтувався на статистичній силі порівняння показників для групи добровольців з нормальними нирковими функціями та для групи добровольців з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості за первинним кінцевим критерієм, <math>AUC_{0-\infty}</math>.</li> <li><input type="checkbox"/> Перевірка «відсутності впливу» (95 % довірчий інтервал [ДІ] співвідношення меж значень AUC для групи добровольців з нирковою недостатністю та для групи добровольців з нормальними нирковими функціями не виходить за діапазон [0,70; 1,43] для семаглутиду) була проведена за двома процедурами одностороннього t-тесту, за Шурман (Schuurman), з використанням логарифмічно трансформованих даних, при рівні вірогідності 0,025. При коефіцієнті варіації 25 % критерії «відсутності впливу», за різницею середніх значень (<math>\log[0,70]</math>; <math>\log[1,43]</math>) та очікуваній різниці, що дорівнює 0, статистична сила при включенні добровольців до групи добровольців з нормальними нирковими функціями та 10 добровольців до групи добровольців з нирковою недостатністю становитиме 82 %.</li> </ul> <p><b>Визначення наборів даних для аналізу</b></p> <p>В протоколі та/або плані статистичного аналізу були визначені наступні набори даних для аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Набір даних для ФК аналізу – критерії можливості включення даних добровольців в набір для оцінки ФК кінцевих параметрів семаглутид були наступними: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Відповідність/невідповідність усім критеріям включення/не включення.</li> <li>– Для добровольця наявні валідні ФК дані для оцінки принаймні одного ФК кінцевого параметра при введенні дозою 0,5 мг.</li> <li>– Відсутність істотних порушень протоколу, здатних вплинути на ФК семаглутиду.</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Набір для оцінки даних з безпеки (SAS) – дані усіх добровольців, що отримали досліджуваний препарат або високою дозою (10 мкг/кг) чи 0,5 мг були розглянуті для оцінки безпеки.</li> </ul>

### **Кінцеві ФК параметри**

□ Дослідження було проведене згідно з наявними настановами (ЕМА [Європейська агенція з контролю лікарських засобів] та FDA [Управління з контролю харчових продуктів та лікарських засобів, США]) щодо проведення досліджень з включенням добровольців з нирковою недостатністю. Для демонстрації «відсутності впливу» у добровольців з нормальними нирковими функціями та добровольців з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості, був розрахований 95 % ДІ для коефіцієнту значень  $AUC_{0-\infty}$ , отриманий показник був порівняний із заздалегідь визначеними межами еквівалентності [0,70; 1,43]. За вторинними кінцевими параметрами був застосований 90 % ДІ коефіцієнтів значень цих ФК кінцевих параметрів для оцінки «відсутності впливу».

□ Значення ДІ ґрунтувались на результатах дисперсного аналізу (ANOVA) логарифмічно трансформованих значень за кінцевими параметрами ( $AUC$  та  $C_{max}$ ), з урахуванням групи, за нирковими функціями, в якості фіксованого ефекту.

□ Значення вторинних кінцевих параметрів розраховували також і за вмістом незв'язаного семаглутиду.

□ Зв'язок між  $AUC_{0-\infty}$  та  $CL_{CR}$  оцінювали методом лінійної регресії.

□ Для аналізу даних за усіма первинними та вторинними ФК кінцевими параметрами був використаний набір для аналізу ФК даних, до якого були включені лише дані добровольців, що отримували семаглутид фіксованою дозою (0,5 мг). Дані добровольців, що отримали препарат HD, не були включені до аналізу, згідно з визначенням набору даних для ФК аналізу.

### **Безпека**

□ Оцінка параметрів безпеки була здійснена методами описової статистики, «коробчастих» графіках та/або таблиць зсуву.

□ Дані добровольців, що отримали семаглутид високою дозою, наведені окремо від даних добровольців, що отримали препарат фіксованою дозою.

### **Зміни, внесені до статистичного аналізу згідно з планом статистичного аналізу (САП)**

1. Відповідно до САП, перший крок ієрархічної перевірки на етапі 2 дослідження полягав в порівнянні даних добровольців з нирковою недостатністю низького ступеня тяжкості та добровольців з нормальними нирковими функціями. Якщо «відсутність впливу» була підтверджена, слід було переходити до кроку 2:

2. Другий крок полягав в порівнянні даних добровольців з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості та добровольців з нормальними нирковими функціями.

### **Зміни, внесені до статистичного аналізу після затвердження САП**

□ Для первинних та вторинних ФК кінцевих параметрів значення ДІ ґрунтувались на результатах аналізу коваріації (ANCOVA) логарифмічно трансформованих значень з урахуванням групи, за нирковими функціями, в якості фіксованого ефекту, а також, якщо застосовне за клінічними чинниками, віку, статі та логарифмічно трансформованих значень маси тіла в якості пояснювальних змінних. При початковому плануванні аналізу ці пояснювальні змінні до уваги не брали.

– З метою стандартизації за різницею показників в групах добровольців

	<p>з різними нирковими функціями до введення препарату був проведений аналіз чутливості за первинними та вторинними ФК параметрами, з урахуванням пояснювальних змінних (вік, стать та логарифмічно трансформоване значення маси тіла).</p> <p>□ Аналіз за кінцевими параметрами <math>\lambda_z</math>, <math>CL/F</math>, <math>V_z/F</math>, <math>t_{max}</math> та <math>t_{1/2}</math> був доданий для порівняння цих додаткових ФК параметрів у добровольців з нирковою недостатністю та добровольців з нормальними нирковими функціями.</p> <p>□ ФК семаглутиду не оцінювали за показниками вмісту в сечі та діалізаті внаслідок відсутності прийнятних методів аналізу кількісного вмісту семаглутиду в цих середовищах.</p> <p>– Для добровольців з Групи 5 (Термінальна стадія ниркової недостатності), значення <math>CL_{haemodialysis}</math> визначене не було.</p> <p>– Значення <math>CL_R</math> визначене не було.</p>																																																																																																																																																			
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>П'ятдесят шість (56) добровольців отримували семаглутид дозою 0,5 мг.</p> <table border="1" data-bbox="486 734 1484 1590"> <tr> <td></td> <td>Нормальні</td> <td>Низька</td> <td>Середня</td> <td>Тяжка</td> <td>ESRD</td> <td>В цілому</td> </tr> <tr> <td>Кількість добровольців</td> <td>14</td> <td>11</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Вік (років)</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>Середнє (СВ)</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 colspan="7">Стать, (n (%))</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</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>Жінки</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 colspan="7">Расова приналежність, (n (%))</td> </tr> <tr> <td>Біла раса</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>Чорна раса чи афроамериканці</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>Інші</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 colspan="7">Етнічна приналежність, (n (%))</td> </tr> <tr> <td>Латиноамериканці</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>Не латиноамериканці</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 colspan="7">Маса тіла (кг)</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>Середнє (СВ)</td> <td>84,9 (19,09)</td> <td>80,1 (13,85)</td> <td>78,7 (16,52)</td> <td>78,1 (22,68)</td> <td>97,2 (15,66)</td> <td>83,7 (18,49)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</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>Середнє (СВ)</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> </table>		Нормальні	Низька	Середня	Тяжка	ESRD	В цілому	Кількість добровольців	14	11	11	10	10	56	Вік (років)							N	14	11	11	10	10	56	Середнє (СВ)	54,6 (9,07)	62,9 (7,99)	66,5 (6,64)	62,8 (9,09)	48,2 (7,19)	58,9 (10,19)	Стать, (n (%))							Чоловіки	9 (64,3)	6 (54,5)	6 (54,5)	6 (60,0)	7 (70,0)	34 (60,7)	Жінки	5 (35,7)	5 (45,5)	5 (45,5)	4 (40,0)	3 (30,0)	22 (39,3)	Расова приналежність, (n (%))							Біла раса	11 (78,6)	10 (90,9)	9 (81,8)	9 (90,0)	3 (30,0)	42 (75,0)	Чорна раса чи афроамериканці	3 (21,4)	1 (9,1)	2 (18,2)	1 (10,0)	6 (60,0)	13 (23,2)	Інші	0	0	0	0	1 (10,0)	1 (1,8)	Етнічна приналежність, (n (%))							Латиноамериканці	7 (50,0)	4 (36,4)	6 (54,5)	5 (50,0)	1 (10,0)	23 (41,1)	Не латиноамериканці	7 (50,0)	7 (63,6)	5 (45,5)	5 (50,0)	9 (90,0)	33 (58,9)	Маса тіла (кг)							N	14	11	11	10	10	56	Середнє (СВ)	84,9 (19,09)	80,1 (13,85)	78,7 (16,52)	78,1 (22,68)	97,2 (15,66)	83,7 (18,49)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )							N	14	11	11	10	10	56	Середнє (СВ)	29,23 (4,15)	28,53 (4,35)	27,92 (5,17)	27,79 (5,18)	31,68 (5,12)	29,01 (4,79)
	Нормальні	Низька	Середня	Тяжка	ESRD	В цілому																																																																																																																																														
Кількість добровольців	14	11	11	10	10	56																																																																																																																																														
Вік (років)																																																																																																																																																				
N	14	11	11	10	10	56																																																																																																																																														
Середнє (СВ)	54,6 (9,07)	62,9 (7,99)	66,5 (6,64)	62,8 (9,09)	48,2 (7,19)	58,9 (10,19)																																																																																																																																														
Стать, (n (%))																																																																																																																																																				
Чоловіки	9 (64,3)	6 (54,5)	6 (54,5)	6 (60,0)	7 (70,0)	34 (60,7)																																																																																																																																														
Жінки	5 (35,7)	5 (45,5)	5 (45,5)	4 (40,0)	3 (30,0)	22 (39,3)																																																																																																																																														
Расова приналежність, (n (%))																																																																																																																																																				
Біла раса	11 (78,6)	10 (90,9)	9 (81,8)	9 (90,0)	3 (30,0)	42 (75,0)																																																																																																																																														
Чорна раса чи афроамериканці	3 (21,4)	1 (9,1)	2 (18,2)	1 (10,0)	6 (60,0)	13 (23,2)																																																																																																																																														
Інші	0	0	0	0	1 (10,0)	1 (1,8)																																																																																																																																														
Етнічна приналежність, (n (%))																																																																																																																																																				
Латиноамериканці	7 (50,0)	4 (36,4)	6 (54,5)	5 (50,0)	1 (10,0)	23 (41,1)																																																																																																																																														
Не латиноамериканці	7 (50,0)	7 (63,6)	5 (45,5)	5 (50,0)	9 (90,0)	33 (58,9)																																																																																																																																														
Маса тіла (кг)																																																																																																																																																				
N	14	11	11	10	10	56																																																																																																																																														
Середнє (СВ)	84,9 (19,09)	80,1 (13,85)	78,7 (16,52)	78,1 (22,68)	97,2 (15,66)	83,7 (18,49)																																																																																																																																														
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )																																																																																																																																																				
N	14	11	11	10	10	56																																																																																																																																														
Середнє (СВ)	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><b>Первинний кінцевий параметр</b></p> <p>□ На Етапі 1, значення 95 % ДІ співвідношення значень <math>AUC_{0-\infty}</math> добровольців з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості та добровольців з нормальними нирковими функціями не відповідало заздалегідь передбаченому критерію (<math>[0,70; 1,43]_{95\% CI}</math>), отже, був проведений Етап 2 (порівняння даних добровольців з нирковою недостатністю нирковими низького та середнього ступеня тяжкості та добровольців з нормальними нирковими функціями, дані Етапу 1).</p> <p>– На Етапі 1, середнє значення <math>AUC_{0-\infty}</math> для добровольців з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості на 22 % перевищувало таке для добровольців з нормальними нирковими функціями, точкове значення коефіцієнту становило 1,223 <math>[1,018; 1,468]_{95\% CI}</math>.</p>																																																																																																																																																			

□ На Етапі 2, значення 95 % ДІ співвідношення значень  $AUC_{0-\infty}$  добровольців з нирковою недостатністю низького та середнього ступеня тяжкості та добровольців з нормальними нирковими функціями відповідало заздалегідь передбаченому критерію  $([0,70; 1,43]_{95\% CI})$ .

□ Для стандартизації різниці віку, статі та маси тіла був проведений аналіз чутливості за первинним кінцевим параметром, з урахуванням віку, статі та логарифмічно трансформованого значення маси тіла в якості пояснювальних змінних. Результатами цього аналізу було продемонстровано, що значення 95 % ДІ коефіцієнтів  $AUC_{0-\infty}$  для добровольців з кожної з груп добровольців з нирковою недостатністю та добровольців з нормальними нирковими функціями відповідав інтервалу «відсутності впливу».

– Точкова оцінка співвідношення (ниркова недостатність високого ступеня тяжкості/нормальні ниркові функції)  $AUC_{0-\infty}$  становило  $1,135 [0,974; 1,322]_{95\% CI}$ .

#### **Вторинні кінцеві параметри**

□ Значення 90 % ДІ співвідношення значень  $AUC_{0-t}$ , визначених для добровольців з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості та добровольців з нормальними нирковими функціями не відповідало заздалегідь передбаченому критерію  $([0,70; 1,43]_{95\% CI})$ . На Етапі 2 значення 90 % ДІ співвідношення значень  $AUC_{0-t}$ , визначених для добровольців з нирковою недостатністю низького ступеня тяжкості та з термінальною стадією ниркової недостатності, і добровольців з нормальними нирковими функціями відповідало інтервалу «відсутності впливу»; значення 90 % ДІ не відповідало інтервалу «відсутності впливу» для добровольців з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості.

– Результатами аналізу чутливості з урахуванням віку, статі та логарифмічно трансформованого значення маси тіла в якості пояснювальних змінних було продемонстровано, що значення 90 % ДІ коефіцієнтів  $AUC_{0-t}$  для добровольців з кожної з груп добровольців з нирковою недостатністю та добровольців з нормальними нирковими функціями відповідав інтервалу «відсутності впливу».

□ За значеннями 90 % ДІ співвідношення  $C_{max}$ , критерій «відсутності впливу» був задоволений для усіх порівнянь, за винятком добровольців з термінальною стадією ниркової недостатності та добровольців з нормальними нирковими функціями.

– Коли пояснювальні змінні (вік, стать, логарифмічно трансформоване значення маси тіла) були включені в аналіз чутливості, значення  $C_{max}$  було на 10–20 % нижчим у добровольців з нирковою недостатністю в порівнянні з показниками для добровольців з нормальними нирковими функціями. Лише значення 90 % ДІ співвідношення  $C_{max}$  у добровольців з нирковою недостатністю низького ступеня тяжкості та добровольців з нормальними нирковими функціями відповідало заздалегідь визначеному інтервалу «відсутності впливу».

□ Лінійний зв'язок між кліренсом креатиніну за значеннями  $AUC_{0-\infty}$  чи  $C_{max}$  виявлений не був.

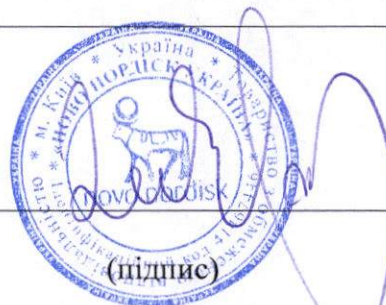
– Коли пояснювальні змінні (вік, стать, логарифмічно трансформоване значення маси тіла) були включені в аналіз чутливості, був виявлений слабкий зв'язок з низьким кліренсом креатиніну (високий ступінь ниркової недостатності) вищого значення  $AUC_{0-\infty}$  ( $p = 0,0414$ ).

	<p>□ Результатами ретроспективного аналізу було продемонстровано, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– значення <math>t_{max}</math> у добровольців з термінальною стадією ниркової недостатності досягалось пізніше, ніж у добровольців з нормальними нирковими функціями, згідно з розрахунком, медіана різниці становила 26,0 годин [14,0; 40,0]<sub>95% CI</sub>.</li> <li>– значення <math>t_{1/2}</math> було більшим, а середнє значення <math>\lambda_z</math> було нижчим у добровольців з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості та у добровольців з термінальною стадією ниркової недостатності в порівнянні з такими у добровольців з нормальними нирковими функціями. Щодо значення <math>t_{1/2}</math>, розрахована медіана різниці становила 44,2 години [3,7; 77,8]<sub>95% CI</sub> та 62,6 години [25,4; 103,5]<sub>95% CI</sub>, відповідно.</li> <li>– показники уявного кліренсу (CL/F) у добровольців з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості були нижчими ніж у добровольців з нормальними нирковими функціями (точкова оцінка різниці: -0,009 л/год. [-0,017; -0,002]<sub>90% CI</sub>).</li> <li>– середнє значення <math>V_z/F</math> у добровольців з термінальною стадією ниркової недостатності було вищим в порівнянні з таким у добровольців з нормальними нирковими функціями, точкова оцінка різниці становила 3,963 л [1,27; 6,66]<sub>90% CI</sub>.</li> </ul> <p>□ Різниця значень CL/F та <math>V_z/F</math> не досягала рівня вірогідності за результатами аналізу чутливості, проведеного з урахуванням пояснювальних змінних (вік, стать, логарифмічно трансформоване значення маси тіла).</p> <p>□ Як представляється, діаліз не впливає на ФК параметри семаглутиду.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Точкова оцінка співвідношення (добровольці з термінальною стадією ниркової недостатності/з нормальними нирковими функціями) значень <math>AUC_{0-48}</math> становила 0,722 [0,57; 0,91]<sub>90% CI</sub>.</li> <li>– Точкова оцінка співвідношення (добровольці з термінальною стадією ниркової недостатності/з нормальними нирковими функціями) значень <math>AUC_{48-96}</math> становила 0,815 [0,67; 0,99]<sub>90% CI</sub>.</li> <li>– Після стандартизації за віком, статтю та масою тіла при проведенні аналізу чутливості, точкова оцінка співвідношення становила 0,814 [0,66; 1,01]<sub>90% CI</sub> для <math>AUC_{0-48}</math> та 0,930 [0,78; 1,10]<sub>90% CI</sub> для <math>AUC_{48-96}</math>.</li> </ul> <p>□ Вміст незв'язаного семаглутиду був низьким у добровольців з нирковою недостатністю та у добровольців з нормальними нирковими функціями.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>□ Одна доза семаглутиду (0,5 мг) добре переносилась усіма добровольцями з нирковою недостатністю.</p> <p>□ У добровольців, що отримували семаглутид дозою 0,5 мг СПР не спостерігали, втім, у двох з шістьох добровольців, які отримували семаглутид HD (10 мкг/кг) спостерігали три СПР (ангіоневротичний набряк, загострення гіпертензії та підсилення болю, зумовленого ішіасом).</p> <p>□ З добровольців, що отримували семаглутид дозою 0,5 мг, 38 добровольців (67,9 %) повідомили про 89 ПР в період участі в дослідженні.</p> <p>□ Найчастішими ПР в період участі в дослідженні (при отриманні препарату дозою 0,5 мг) були ПР з боку шлунково-кишкового тракту (61 реакція у 35 добровольців [62,5 %]), включно з нудотою (26 реакцій, про які повідомили 23 добровольці [41,1 %]) та блювання (18 реакцій, про які повідомили 14 добровольців [25,0 %]). ПР з боку шлунково-кишкового тракту в період участі в дослідженні були</p>

	<p>низького чи середнього ступеня тяжкості.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Один доброволець з нирковою недостатністю низького ступеня тяжкості (доза отримання препарату 0,5 мг) був відсторонений внаслідок ПР, нудота.</li> <li><input type="checkbox"/> Один доброволець з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості (отримував препарат дозою 0,5 мг) повідомив про два епізоди тяжкої гіпоглікемії. З решти добровольців, що отримували препарат обома дозами (0,5 мг та 10 мкг/кг), в цілому, шість добровольців з нирковою недостатністю повідомили про незначні симптоми гіпоглікемії в період участі в дослідженні.</li> <li><input type="checkbox"/> Введення семаглутиду не асоціювалось з клінічно значущими змінами результатів лабораторних аналізів (біохімічний, клінічний аналіз крові), ЕКГ та головних показників життєдіяльності організму.</li> </ul>
22. Висновок	<p>Після одноразового введення семаглутиду дозою 0,5 мг:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Критерій «відсутності впливу» був задоволений для усіх груп добровольців з нирковою недостатністю, за винятком групи добровольців з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості, в порівнянні з показниками для добровольців з нормальними нирковими функціями. Значення <math>AUC_{0-\infty}</math> в групі добровольців з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості було приблизно на 22 % вищим ніж в групі добровольців з нормальними нирковими функціями.</li> <li><input type="checkbox"/> За результатами аналізу чутливості, зі стандартизацією за віком, статтю та логарифмічно трансформованим значенням маси тіла, значення 95 % Ді співвідношення значень <math>AUC_{0-\infty}</math>, визначених для кожної з груп добровольців з нирковою недостатністю, включно з добровольцями з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості, та для групи добровольців з нормальними нирковими функціями відповідали межах діапазону «відсутності впливу».</li> <li><input type="checkbox"/> Клінічно значущий зв'язок між значенням кліренсу креатиніну (<math>CL_{CR}</math>) та показниками експозиції (<math>AUC_{0-\infty}</math>) та максимальної концентрації (<math>C_{max}</math>) був відсутній.</li> <li><input type="checkbox"/> Семаглутид добре переносився добровольцями з нирковою недостатністю, проблеми безпеки ідентифіковані не були.</li> <li><input type="checkbox"/> З урахуванням отриманих результатів потреба коригування дози семаглутиду при застосуванні в терапії добровольців з нирковою недостатністю відсутня.</li> </ul>

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 №3**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, в паралельних групах, з багаторазовим введенням та збільшенням дози дослідження для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетичних характеристик препарату NNC 0113-0217 при підшкірному введенні раз на тиждень здоровим чоловікам японцям та європейцям NN9535-3633
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	5 лютого - 26 жовтня 2009
8. Країни, де проводилося	Великобританія

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	<p>В цілому, було проведено скринінг 268 добровольців, 84 добровольці були рандомізовані та отримували препарат (заплановано 80).</p> <p>З 84 добровольців 42 були європейцями та 42 – японцями. В цілому, 38 добровольців європейців та 36 добровольців японців завершили участь в дослідженні (було заплановано мінімум 70). Дані усіх 84 добровольців були включені до наборів даних для аналізу безпеки та ФК/ФД аналізу.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна задача:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка та порівняння безпеки та переносимості, за побічними реакціями, при багаторазовому підшкірному (п/ш) введенні семаглутиду здоровим добровольцям, японцям та європейцям, чоловічої статі.</li> </ul> <p><b>Вторинні задачі:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка та порівняння параметрів безпеки та переносимості, відмінних від побічних реакцій, при багаторазовому підшкірному (п/ш) введенні семаглутиду здоровим добровольцям, японцям та європейцям, чоловічої статі.</li> <li>• Оцінка та порівняння фармакокінетичних характеристик при багаторазовому п/ш введенні семаглутиду здоровим добровольцям, японцям та європейцям, чоловічої статі.</li> <li>• Оцінка та порівняння фармакодинамічних кінцевих параметрів, а саме, вмісту глюкози, інсуліну, С-пептиду, глюкагону в крові натще, а також маси тіла при багаторазовому п/ш введенні семаглутиду здоровим добровольцям, японцям та європейцям, чоловічої статі.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Одноцентрове, рандомізоване, когортне, подвійне сліпе, плацебо контрольоване дослідження зі збільшенням дози, при багаторазовому введенні семаглутиду послідовно збільшуваною дозою в формі підшкірної ін'єкції здоровим добровольцям, японцям та європейцям, чоловічої статі.</p> <p>В цілому, в дослідження було включено 42 добровольці європейця та 42 добровольці японця, по вісім добровольців кожної етнічної приналежності в п'ять груп введення препарату різними дозами. Дози введення в цих групах становили: 0,1 мг, 0,2 мг, 0,4 мг, 0,8 мг та 1,2 мг семаглутиду. В кожній із груп введення препарату по шість добровольців різного етнічного походження отримували семаглутид та по два добровольці різного етнічного походження отримували плацебо, один раз на тиждень, протягом вісьмох тижнів (за винятком групи введення дозою 0,4 мг, в якій семаглутид отримували шість добровольців європейців та вісім добровольців японців, та групи введення дозою 1,2 мг, в якій семаглутид отримували вісім добровольців європейців та шість добровольців японців). Крок збільшення дози був передбачений для добровольців з груп введення дозами по 0,8 мг та 1,2 мг, для покращення переносимості шлунково-кишковим трактом. Отже, добровольцям з цих груп препарат вводили режимом 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. Добровольці здійснили по 14 візитів. Під час першого візиту (Візит 1, скринінг) оцінювали відповідність критеріям включення. Під час</p>

	<p>другого візиту добровольців оформляли для перебування в клініці та здійснювали перше введення. В День 1 Візиту 2 добровольців рандомізували та вводили препарат, вони залишались в дослідницькому центрі до Дня 5. Надалі добровольці відвідували дослідницький центр амбулаторно для отримання наступних шістьох ін'єкцій (Візити 3 – 8). Останню ін'єкцію здійснювали під час Візиту 9, який передбачав перебування в дослідницькому центрі протягом шістьох днів. Надалі відбувались ще чотири візити до дослідницького центру (Візити 10 – 13), зрештою добровольці здійснювали візит для подальшого обстеження (Візит 14). Під час візитів 2 – 14 оцінювали безпеку, брали зразки крові для аналізу (включно зі зразками крові для ФК аналізу). Зразки для перевірки наявності антитіл до семаглутиду брали перед першим введенням препарату в День 1 та під час візиту для подальшого обстеження. Загальна тривалість дослідження для індивідуального добровольця становила 16 тижнів.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Японці та європейці, чоловіки віком 20 – 45 років, з масою тіла 54 – 90 кг (ІМТ 18,5 – 24,9 кг/м<sup>2</sup>), рівнем HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,0 %, в задовільному загальному стані здоров'я, що підтверджено анамнезом, результатами лікарського обстеження та клінічних лабораторних аналізів, проведених під час скринінгу, за оцінкою дослідника. На додаток, добровольці японці повинні були жити поза межами Японії не більше п'яти років, їхні батьки мали бути народженими в Японії, в них повинен був бути японський паспорт.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид (3 мг/мл) (номер серії VLDP023) вводили в формі щотижневої підшкірної ін'єкції у шкірну складку на передній стінці черева, з використанням системи NordiPen® 15 (1,5 мл картриджі) та голок Novofine®, 30G (8 мм).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Незастосовне.</p>
15. Супутня терапія	<p>-</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінка безпеки ґрунтувалась на побічних реакціях, епізодах гіпоглікемії, результатах лікарських обстежень, головних показниках життєдіяльності організму (артеріальний тиск та частота пульсу [в положенні лежачі на спині та стоячи]), результатах електрокардіограми за 12 відведеннями, клінічних лабораторних аналізів (клінічного та біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, перевірки вмісту кальцитоніну та антитіл до семаглутиду).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Вміст семаглутиду в плазмі крові вимірювали протягом всієї участі в дослідженні. Фармакокінетичні параметри розраховували з профілем вмісту семаглутиду в плазмі крові. Усі фармакокінетичні параметри були зведені в таблиці та графіки, підсумовані за етнічною приналежністю та дозою введення препарату.</p>

	<p>Фармакодинамічні параметри оцінювали за вмістом глюкози в сироватці крові натще, вмістом інсуліну в сироватці крові натще, вмістом С-пептиду в сироватці крові натще, вмістом глюкагону в сироватці крові натще та масою тіла.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><b>Кінцеві параметри безпеки:</b> первинна задача полягала в неформальному порівнянні показників безпеки та переносимості здоровими чоловіками, добровольцями японцями та європейцями, отже, оцінку об'єму вибірки методами формальної статистики не проводили.</p> <p>Усі параметри безпеки оцінювали методами підсумкової статистики. Жодну заздалегідь сформульовану гіпотезу щодо цих параметрів не перевіряли.</p> <p>На додаток, було проаналізовано дані щодо PR інтервалу, за результатами ЕКГ обстеження, з використанням статистичної моделі, з метою отримання точкових оцінок в різні часові точки цього параметра довірчого інтервалу.</p> <p>Кожний аналіз був проведений окремо, з урахуванням дози введення препарату та етнічної приналежності. Результати ЕКГ, отримані лише в деяких групах (додаткове перебування в дослідницькому центрі в період Візитів 3 – 8) в аналіз включені не були.</p> <p>Рівень PR інтервалу оцінювали з використанням моделі, в якій PR інтервал був врахований, як тривалий фіксований ефект, точкові оцінки, як категорійний фіксований ефект, а добровольці, як рандомний ефект. З використанням цієї моделі було розраховано 95 % довірчий інтервал для точкових оцінок в кожній з часових точок.</p> <p>Фармакокінетичні кінцеві параметри: був проведений статистичний аналіз наступних кінцевих показників: <math>AUC_{last, FD}</math>; <math>AUC_{t, FD}</math>; <math>C_{max, FD}</math>; <math>AUC_{last, ss}</math>; <math>AUC_{t, ss}</math>; <math>C_{max, ss}</math>; <math>R_a</math> чи <math>R_{a, DC}</math>, якщо пропорційність дозі була спростована для значення <math>AUC_{t, FD}</math>, значення <math>R_a</math> аналізували лише для груп, в яких препарат вводили без збільшення дози. В зворотному випадку значення <math>R_{a, DC}</math> аналізували для усіх груп.</p> <p>Коефіцієнт, зумовлений етнічною приналежністю, з 95 % довірчим інтервалом, був розрахований для кожного з кінцевих параметрів із застосуванням логарифмічної лінійної моделі</p> $\log(\text{кінцевий параметр}) = \beta_0 * [\text{етнічна приналежність}] + \beta_1 * [\log(\text{доза})] + \beta_2 * [\text{етнічна приналежність} * \log(\text{доза})],$ <p>де елемент етнічна приналежність * <math>\log(\text{доза})</math> був вилучений з моделі, а значення <math>\beta_1</math> дорівнювало 1 у випадку відсутності вірогідності.</p> <p>В моделі <math>\log(\text{кінцевий параметр}) = \beta_0 * [\text{етнічна приналежність}] + \beta_1 * [\log(\text{доза})]</math> було розраховано з 95 % довірчим інтервалом для оцінки пропорційності дозі.</p> <p><b>Запланований пошуковий аналіз (ФК):</b> залежність від маси тіла значень <math>C_{max, FD}</math>, <math>C_{max, ss}</math>, <math>AUC_{t, FD}</math>, <math>AUC_{t, ss}</math> аналізували в межах пошукового аналізу.</p> <p><b>Фармакодинамічні кінцеві параметри:</b> за кожним з фармакодинамічних кінцевих параметрів (вміст глюкози в сироватці крові натще, вміст інсуліну в сироватці крові натще, вміст С-пептиду в сироватці крові натще, вміст глюкагону в сироватці крові натще), аналізували лише відповідні значення, отримані через сім днів після введення останньої дози (день 57), з урахуванням значення до введення препарату в якості коваріати.</p> <p>Коефіцієнт, зумовлений етнічною приналежністю, з 95 % довірчим</p>

	<p>інтервалом, був розрахований для кожного з кінцевих параметрів із застосуванням логарифмічної лінійної моделі [значення за кінцевим параметром в день 57] = <math>\beta_0</math>*[значення за кінцевим параметром до введення препарату] + <math>\beta_1</math>*[етнічна приналежність] + <math>\beta_2</math>*[доза] + <math>\beta_3</math>*[етнічна приналежність *доза], елемент етнічна приналежність *доза</p> <p>вилучали з моделі у випадку відсутності вірогідності. При проведенні цього аналізу були розраховані також і коефіцієнти співвідношення значень, отриманих в групах введення препарату кожною з доз/плацебо, з 95 % довірчим інтервалом.</p> <p><b>Запланований аналіз фармакодинамічних параметрів:</b> залежність від маси тіла значень вмісту глюкози в сироватці крові натще, вмісту інсуліну в сироватці крові натще, вмісту С-пептиду в сироватці крові натще, вмісту глюкагону в сироватці крові натще була проаналізована в межах пошукового аналізу.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 84 добровольців, що отримували семаглутид, 42 були європейцями та 42 були японцями. Середній вік добровольців, європейців та японців, становив 26,5 та 27,5 років, а ІМТ – 22,3 та 21,3 відповідно. Середній зріст та маса тіла добровольців європейців становили 1,80 м та 72,5 кг, а добровольців японців – 1,73 м та 63,8 кг.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>ФК</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Середні профілі концентрації семаглутиду були подібними у добровольців, європейців та японців, як після введення першої дози, так і після досягнення динамічної рівноваги.</li> <li>• Усі фармакокінетичні параметри після введення першої дози та після досягнення динамічної рівноваги були подібними у добровольців, європейців та японців, з очікуваним дозозалежним зростанням значень <math>AUC_t</math> та <math>C_{max}</math> і подібною залежністю доза – відповідь при введенні добровольцям європейцям та японцям. Однак, пропорційність дозі не була підтверджена для значень <math>AUC_t</math> та <math>C_{max}</math>.</li> <li>• Маса тіла завдавала лише незначного впливу на значення <math>AUC_t</math> та <math>C_{max}</math> (фармакокінетичні показники дещо знижувались при збільшенні маси тіла).</li> </ul> <p><b>ФД</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Виявлене незначне зниження вмісту глюкози натще в плазмі крові за період від до введення препарату до Дня 57 в усіх групах (включно з групою плацебо), найбільш виразним таке зниження було в групах введення дозами від 0,4 мг (-0,3 – -0,6 ммоль/л від середнього значення до введення препарату, приблизно 5 ммоль/л). Цей ефект, як представляється, був подібним в обох групах за етнічною приналежністю.</li> <li>• Стійкий вплив препарату на вміст інсуліну та С-пептиду в сироватці крові добровольців з груп за етнічною приналежністю виявлений не був.</li> <li>• Була виявлена тенденція до незначного та незалежного від дози зниження вмісту глюкагону в сироватці крові натще за період від до введення препарату до Дня 57, лише у добровольців європейців (в тому числі при отриманні плацебо).</li> <li>• Маса тіла добровольців, і європейців, і японців, дозозалежно знизилась за період від до введення препарату до Дня 57, до -7,0 кг у</li> </ul>

	<p>добровольців європейців та -5,1 кг у добровольців японців. Представляється, що маса тіла добровольців відновились після завершення введення препарату.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Профілі безпеки та переносимості добровольців, європейців і японців, були подібними, проблеми безпеки виявлені не були.</li> <li>• В період участі в дослідженні випадки смерті, тяжкі побічні реакції чи медичні явища особливого інтересу були відсутні.</li> <li>• В цілому, про 299 побічних реакцій повідомили 77 добровольців. Про ПР в період участі в дослідженні (292) повідомили 88,1 % та 81,0 % добровольців європейців та японців, відповідно, більшість цих реакцій (86 % та 71,7 % у добровольців європейців та японців) були низького ступеня тяжкості.</li> <li>• З 292 ПР в період участі в дослідженні 208 (67,9 %) за оцінкою, наданою дослідником, мали можливий чи ймовірний причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом. Найчастішими ПР в період участі в дослідженні, що мали можливий чи ймовірний причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом, були порушення з боку шлунково-кишкового тракту (виникли у 52,4 % та 40,5 % добровольців, європейців та японців, відповідно) (головним чином, нудота, діарея, блювота та диспепсія) та зниження апетиту (про що повідомили 45,2 % та 42,9 % добровольців, європейців та японців, відповідно). Іншими ПР в період участі в дослідженні, про які повідомляли часто, були головний біль (26,2 % та 21,4 % добровольців, європейців та японців, відповідно) та втомлюваність (14,3 % та 11,9 % добровольців, європейців та японців, відповідно).</li> <li>• П'ятеро добровольців були відсторонені внаслідок побічних реакцій (усі отримували семаглутид) – три випадки реакцій з боку серця (збільшення тривалості інтервалу PR чи підвищення ектопічної активності шлуночків; один випадок у добровольця європейця та два випадки у добровольців японців), один випадок тривожності (доброволець японець) та один випадок кропив'янки (доброволець європейця). Два останні випадки були класифіковані як такі, що мають можливий чи ймовірний зв'язок з досліджуваним препаратом.</li> <li>• Представляється, що частота пульсу зросла в порівнянні з такою до введення препарату. В добровольців обох груп за етнічною приналежністю (введення усіма дозами вкпочно з плацебо), збільшення частот пульсу супроводжувалось зниженням артеріального тиску, в порівнянні з таким до введення препарату. Різниця між групами за етнічною приналежністю виявлена не була.</li> <li>• В цілому, незначне безсимптомне збільшення інтервалу PR в порівнянні з показниками до введення препарату було відмічене в обох групах за етнічною приналежністю, зміни усіх інших інтервалів, що визначають за результатами ЕКГ, були відсутні. Клінічна значущість цього спостереження невідома. На додаток, у шістьох добровольців, що отримували семаглутид, було виявлене</li> </ul>

	<p>істотніше безсимптомне збільшення інтервалу PR (у одного добровольця європейця та двох добровольців японців) чи вентрикулярні екстрасистоли (у двох добровольців європейців та одного добровольця японця). За виключенням одного випадку, усі вони були класифіковані як такі, що не є клінічно значущими та не пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Епізоди гіпоглікемії були відсутні.</li> <li>• У жодного з добровольців антитіла до семаглутиду виявлені не були.</li> <li>• Реакції на ділянці ін'єкції виникли у трьох добровольців європейців та одного добровольця японця.</li> </ul>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проблеми безпеки в цьому дослідженні ідентифіковані не були, профілі безпеки та переносимості при введенні добровольцям європейцям та добровольцям японцям були подібними.</li> <li>• Випадки смерті, MESI (медичні явища особливого інтересу) чи СПР були відсутні.</li> <li>• Різниця фармакокінетичних характеристик при введенні добровольцям європейцям та добровольцям японцям була відсутня.</li> <li>• Вплив препарату на показники глікемічного контролю (вміст глюкози, інсуліну, глюкагону) на масу тіла добровольців європейців та японців був подібним.</li> <li>• Результати цього дослідження не підтверджують доцільність застосування препарату різними дозами в терапії добровольців європейців та японців в майбутніх клінічних дослідженнях.</li> </ul>

Заявник  
(власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний директор

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 №4**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордиск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордиск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове, в паралельних групах, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, з багаторазовим введенням дослідження для оцінки фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик, безпеки і переносимості семаглутиду при введенні здоровим добровольцям чоловічої статі, японцям та європейцям. Назва в реєстрі <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> : Дослідження для оцінки фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик, безпеки і переносимості семаглутиду при введенні здоровим добровольцям чоловічої статі, японцям та європейцям. NN9535-3634
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення	Дата початку: 21 травня 2014 Дата завершення: 20 жовтня 2014

клінічного випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	<p>Було заплановано рандомізувати 22 добровольців японців та 22 добровольців європейців до однієї з чотирьох груп наступним чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> семаглутид, по 0,5 мг (n = 16; 8 японців та 8 європейців)</li> <li><input type="checkbox"/> плацебо, по 0,5 мг (n = 6; 3 японців та 3 європейців)</li> <li><input type="checkbox"/> семаглутид, по 1,0 мг (n = 16; 8 японців та 8 європейців)</li> <li><input type="checkbox"/> плацебо, по 1,0 мг (n = 6; 3 японців та 3 європейців)</li> </ul> <p>При проведенні аналізу дані двох груп плацебо були об'єднані, оскільки кореляція між кінцевими показниками та об'ємом плацебо не очікувалась.</p> <p>В цілому, для участі в дослідженні були рандомізовані та отримували препарат 22 добровольці японця та 22 добровольці європейця. В цілому, три добровольці були відсторонені від подальшої участі в дослідженні (один доброволець європейець з групи введення препарату дозою 0,5 мг та два добровольці європейці з групи введення препарату дозою 1,0 мг). Дані усіх добровольців (22 добровольців японців та 22 добровольців європейців) були включені до повного набору даних та набору даних для аналізу безпеки.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна задача:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Оцінка та порівняння показників експозиції при багаторазовому підшкірному введенні семаглутиду здоровим добровольцям чоловічої статі, японцям та європейцям.</li> </ul> <p><b>Вторинні задачі:</b></p> <p>Здорові добровольці чоловічої статі, японці та європейці:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Оцінка та порівняння фармакокінетичних (ФК) характеристик при одноразовому та багаторазовому підшкірному введенні семаглутиду.</li> <li><input type="checkbox"/> Оцінка та порівняння фармакодинамічних (ФД) характеристик при багаторазовому підшкірному введенні семаглутиду.</li> <li><input type="checkbox"/> Оцінка та порівняння безпеки та переносимості при багаторазовому підшкірному введенні семаглутиду.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Одноцентрове, в паралельних групах, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебоконтрольоване дослідження при багаторазовому введенні семаглутиду двома дозами (по 0,5 та 1,0 мг), один раз на тиждень, після досягнення динамічної рівноваги, з включенням здорових добровольців, чоловічої статі, японців та європейців.</p> <p>В цілому, тривалість участі в дослідженні індивідуального добровольця становила 18–21 тижнів, в залежності від індивідуального графіка візитів. Дослідження складалось з періоду скринінгу (візит 1), періоду введення (візити 2–19) та періоду подальшого спостереження (візити 20–23). Завершення участі було визначене, як візит 19 (день 92).</p> <p>В кожній з груп за етнічною приналежністю добровольці були рандомізовані для отримання семаглутиду дозою 0,5 мг, семаглутиду дозою 1,0 мг чи плацебо до семаглутиду (плацебо), еквівалентного об'єму, 0,5 мг чи 1,0 мг.</p> <p>Зразки для оцінки концентрації семаглутиду в плазмі крові брали</p>

	протягом всієї участі в дослідженні. Двічі добровольці перебували в дослідницькому центрі протягом п'ятьох днів для отримання зразків для серійного визначення ФК характеристик: після першого (однократного) введення препарату та після останнього введення препарату (в стані динамічної рівноваги).
12. Основні критерії включення	<input type="checkbox"/> Здорові добровольці чоловічої статі, японці та європейці <input type="checkbox"/> Вік від 20 до 55 років (включно) на час підписання документа про поінформовану згоду <input type="checkbox"/> Маса тіла $\geq 54,0$ кг <input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) від 20,0 до 25,0 кг/м <sup>2</sup> (включно) <input type="checkbox"/> Вміст гліколізованого гемоглобіну A1c (HbA <sub>1c</sub> ) $\leq 6,0$ % <input type="checkbox"/> Лише для добровольців японців: обидва батьки повинні бути японцями <input type="checkbox"/> Лише для добровольців європейців: обидва батьки повинні бути європейцями
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<input type="checkbox"/> Семаглутид, 1,34 мг/мл, розчин для ін'єкцій, по 1,5 мл в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290 (номер серії CV40201). Семаглутид вводили один раз на тиждень, по 0,5 мг чи 1,0 мг, в формі п/ш ін'єкції, ін'єкцію здійснював в дослідницькому центрі лікар чи інший кваліфікований співробітник.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, розчин для ін'єкцій, по 1,5 мл в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290 (номер серії CV40231). Плацебо вводили один раз на тиждень, в формі п/ш ін'єкції, об'ємом, еквівалентним дозам по 0,5 мг чи 1,0 мг семаглутиду. Ін'єкцію здійснював в дослідницькому центрі лікар чи інший кваліфікований співробітник. Дозу плацебо збільшували за таким же графіком, що і дозу семаглутиду.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Первинні кінцеві параметри:</b> <input type="checkbox"/> AUC <sub>0-168h,sema,SS</sub> , площа під кривою концентрація семаглутиду в плазмі крові – час в період введення (0 – 168 годин), після досягнення динамічної рівноваги. <b>Головні вторинні ФК параметри:</b> <input type="checkbox"/> C <sub>max,sema,SS</sub> , максимальна спостережена концентрація семаглутиду в плазмі крові після досягнення динамічної рівноваги в період введення (0 – 168 годин), та після введення останньої дози семаглутиду (по 0,5 мг та 1,0 мг). <b>Головні вторинні ФД параметри:</b> <input type="checkbox"/> Зміна маси тіла за період від до введення препарату (візит 2, день 1) до завершення періоду введення (візит 19, день 92).
17. Критерії оцінки безпеки	Головний кінцевий параметр безпеки: <input type="checkbox"/> Кількість побічних реакцій (ПР) в період участі в дослідженні за період від до введення препарату (візит 2, день 1) до періоду подальшого спостереженні (візит 23).
18. Статистичні методи	<b>Оцінка об'єму вибірки</b> Розрахунок об'єму вибірки для цього дослідження не ґрунтувався на розрахунку формальної статистичної сили.

	<p><b>Визначення наборів даних для аналізу</b>  Були визначені наступні набори даних для аналізу:</p> <p><input type="checkbox"/> Повний набір даних для аналізу  - складався з даних усіх добровольців, які були рандомізовані та отримали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату. Дані добровольців враховували при оцінці, як таких, що «отримали препарат».</p> <p><input type="checkbox"/> Набір даних для аналізу безпеки  - складався з даних усіх добровольців, які отримали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату. Дані добровольців, включених до набору даних для аналізу безпеки, враховували при оцінці, як таких, що «отримали препарат».</p> <p><b>Опис статистичного аналізу</b></p> <p><input type="checkbox"/> Первинний кінцевий параметр:  - Значення <math>AUC_{0-168h,sema,SS}</math> розраховували за кривою концентрація – час за період введення (0–169 год.), після досягнення динамічної рівноваги, методом лінійних трапецій, з урахуванням спостереженої концентрації в фактичні часові точки.  Значення <math>AUC_{0-168h,sema,SS}</math> аналізували з використанням лінійної нормальної моделі та логарифмічно трансформованих значень. До моделі були включені дані щодо етнічної приналежності, дози та взаємодії етнічна приналежність – доза в якості фіксованих факторів.</p> <p><input type="checkbox"/> Головні вторинні кінцеві ФК параметри:  - Значення <math>C_{max,sema,SS}</math> розраховували, як максимум усіх валідних даних щодо концентрації семаглутиду за 168 годин після введення, після досягнення динамічної рівноваги. Значення <math>C_{max,sema,SS}</math> аналізували з використанням такої саме моделі, що для аналізу даних за первинним кінцевим параметром.</p> <p><input type="checkbox"/> Головні вторинні кінцеві ФД параметри:  - Дані за кінцевими ФД параметрами аналізували окремо, з використанням змішаної моделі для повторюваних вимірювань, в якій усі значення, отримані після введення препарату, під час усіх запланованих візитів, були враховані в якості залежних змінних, а візит, група (семаглутид, по 0,5 мг, семаглутид, по 1,0 мг, чи плацебо), етнічна приналежність та взаємодія етнічна приналежність – доза були враховані в якості фіксованих факторів, і значення до введення препарату – в якості коваріати. На додаток, також були включені показники взаємодії візит – доза введення, візит – етнічна приналежність, візит – етнічна приналежність – доза введення та візит – значення до введення препарату. Повинна була бути використана неструктурована матриця коваріації вимірювань у одного добровольця.</p> <p><input type="checkbox"/> Головні вторинні кінцеві параметри безпеки:  - Головні кінцеві параметри безпеки оцінювали методами описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Для обох груп за етнічною приналежністю групи отримання препарату різними дозами (по 0,5 мг, 1,0 мг та плацебо) були добре збалансованими за демографічними характеристиками та характеристиками до введення препарату. Добровольці, японці та європейці, були подібними за віком, помітна різниця між групами була відсутня (середній вік: 37,9 років [японці] та 34,8 років [європейці]).</p>

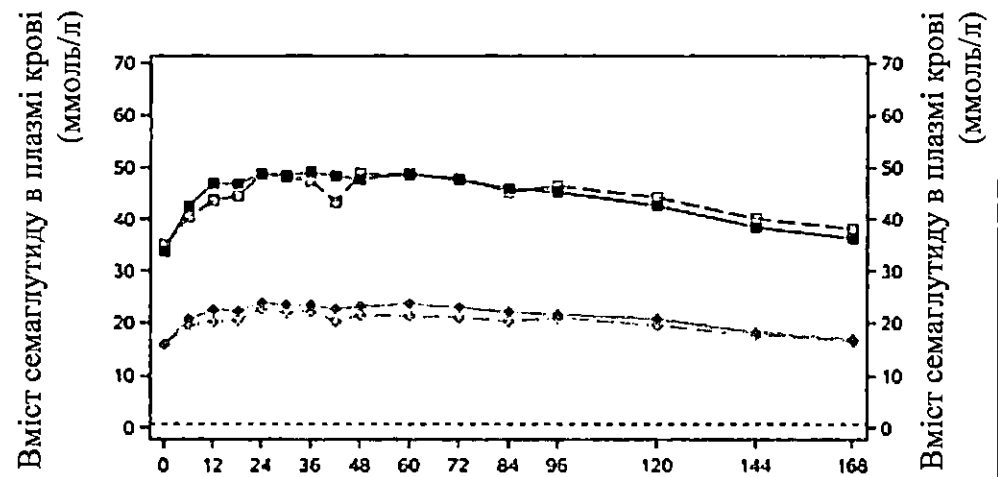
Зріст добровольців європейців був більшим, ніж добровольців японців (середній зріст 1,80 м в порівнянні з 1,71 м), також була більшою і маса тіла (середня маса тіла: 73,0 кг в порівнянні з 63,7 кг), істотна різниця між групами введення була відсутня. Значення ІМТ були порівняними для обох груп за етнічною приналежністю (середнє значення ІМТ: 21,8 кг/м<sup>2</sup> [японці] та 22,5 кг/м<sup>2</sup> [європейці]). Відповідно до критерію включення здорових добровольців, значення глікемічних параметрів відповідали діапазону норми для обох етнічних груп (середнє значення HbA<sub>1c</sub>: 5,2 % [японці] та 5,2 % [європейці]; середні значення вмісту глюкози в плазмі крові: 4,8 ммоль/л (85,9 мг/дл) [японці] та 4,7 ммоль/л (84,7 мг/дл) [європейці]).

20. Результати ефективності

**Первинні кінцеві параметри:**

*AUC<sub>0-168h,sema,SS</sub>*

Середні криві концентрація-час семаглутиду після досягнення динамічної рівноваги, з урахування етнічної приналежності та дози показані нижче:



Час після останнього введення (годин)

-●-●- сема, 0,5 мг (японці)                      -■-■- сема, 1,0 мг (японці)  
 -○-○- сема 0,5 мг (європейці)                -□-□- сема, 1,0 мг (європейці)

--- Рівень нижньої межі кількісного визначення

Значення, нижчі за межу кількісного визначення, враховані умовно

□ Показники експозиції семаглутиду після досягнення динамічної рівноваги (*AUC<sub>0-168h,sema,SS</sub>*) були порівняними при введенні добровольцям, японцям та європейцям, з груп введення препарату обома дозами. Розраховані коефіцієнти співвідношення (японці/європейці) становили:

- 0,5 мг семаглутиду: 1,06 [0,92; 1,23]<sub>95%CI</sub>

- 1,0 мг семаглутиду: 0,99 [0,85; 1,16]<sub>95%CI</sub>

□ Для обох груп за етнічною приналежністю було виявлене очікуване дозозалежне зростання значення *AUC<sub>0-168h,sema,SS</sub>*. Розраховані коефіцієнти при введенні різними дозами (1,0 мг/0,5 мг) становили:

- Японці: 2,08 [1,80; 2,40]<sub>95%CI</sub>

- Європейці: 2,22 [1,89; 2,60]<sub>95%CI</sub>

**Головні вторинні фармакокінетичні кінцеві параметри:**

*C<sub>max,sema,SS</sub>*

	<p>□ Значення максимальної концентрації семаглутиду після досягнення динамічної рівноваги (<math>C_{max,sema,ss}</math>) були порівняними при введенні добровольцям, японцям та європейцям, з груп введення препарату обома дозами. Розраховані коефіцієнти співвідношення (японці/європейці) становили:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,5 мг семаглутиду: 1,06 [0,92; 1,23]<sub>95%CI</sub></li> <li>- 1,0 мг семаглутиду: 1,02 [0,87; 1,19]<sub>95%CI</sub></li> </ul> <p>□ Для обох груп за етнічною приналежністю було виявлене очікуване дозозалежне зростання значення <math>C_{max,sema,ss}</math>. Розраховані коефіцієнти при введенні різними дозами (1,0 мг/0,5 мг) становили:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Японці: 2,06 [1,78; 2,38]<sub>95%CI</sub></li> <li>- Європейці: 2,13 [1,82; 2,50]<sub>95%CI</sub></li> </ul> <p><b>Головні вторинні фармакодинамічні кінцеві параметри:</b>  <b>Маса тіла (зміна за період від до введення препарату до завершення періоду введення)</b></p> <p>□ Дозозалежне зниження маси тіла було виявлене в обох групах за етнічною приналежністю. Розрахункова різниця зміни маси тіла при отриманні препарату різними дозами, в порівнянні з плацебо, становила:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,5 мг японці: -2,4 кг [-4,5; -0,4]<sub>95%CI</sub></li> <li>- 1,0 мг японці: -6,1 кг [-8,1; -4,0]<sub>95%CI</sub></li> <li>- 0,5 мг європейці: -4,3 кг [-6,5; -2,0]<sub>95%CI</sub></li> <li>- 1,0 мг європейці: -8,3 кг [-10,6; -6,0]<sub>95%CI</sub></li> </ul> <p>□ Відносне зниження маси тіла (%) за період від до введення препарату до завершення періоду введення</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,5 мг: -2,8 % (японці) та -3,9 % (європейці)</li> <li>- 1,0 мг: -8,3 % (японці) та -9,4 % (європейці)</li> <li>- Група плацебо: 1,0% (японці) та 1,2 % (європейці)</li> </ul>
21. Результати безпеки	<p>□ Нові проблеми безпеки, асоційовані з п/ш введенням семаглутиду (по 0,5 мг та 1,0 мг) ідентифіковані не були.</p> <p>□ В цілому, профілі безпеки для добровольців, японців в європейців, були порівнюваними.</p> <p>□ ПР в період участі в дослідженні</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Випадки смерті, СПР, медичні явища особливого інтересу (MESIs) чи ПР в період участі в дослідженні, що стали би причиною відсторонення, були відсутні.</li> <li>- В цілому, про 42 побічні реакції в період участі в дослідженні повідомили 13 добровольці, явна різниця між добровольцями японцями та європейцями була відсутня (22 ПР в період участі в дослідженні у 12 добровольців японців та 20 у 11 добровольців європейців).</li> <li>- Усі ПР в період участі в дослідженні були низького (35 реакцій) чи середнього (7 реакцій) ступеня тяжкості.</li> <li>- В групах отримання семаглутиду кількість ПР в період участі в дослідженні (39 реакцій у 20 добровольців) була більшою, ніж в групі плацебо (три реакції у трьох добровольців), також кількість реакцій була більшою в групах отримання препарату дозою по 1,0 мг ніж по 0,5 мг, явна різниця між групами за етнічною приналежністю, була відсутня. Кількість ПР в період участі в дослідженні:  0,5 мг, японці: вісім реакцій у шістьох добровольців; 0,5 мг, європейці: шість реакцій у чотирьох добровольців  1,0 мг, японці: 13 реакцій у п'ятьох добровольців; 1,0 мг, європейці: 12</li> </ul>

	<p>реакцій у двох добровольців  плацебо, японці: одна реакція у одного добровольця; плацебо, європейці: дві реакції у двох добровольців</p> <p>- Найчастішими ПР в період участі в дослідженні були ПР з боку шлунково-кишкового тракту (25 з 42 реакцій). Кількість ПР з боку ШКТ: 0,5 мг, японці: шість реакцій у п'ятьох добровольців; 0,5 мг, європейці: чотири реакції у двох добровольців; 1,0 мг, японці: дев'ять реакцій у трьох добровольців; 1,0 мг, європейці: п'ять реакцій у двох добровольців</p> <p>плацебо, японці: одна реакція у одного добровольця; плацебо, європейці: 0 реакцій.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><input type="checkbox"/> Показники експозиції при максимальній концентрації семаглутиду, після досягнення динамічної рівноваги, були порівняними для добровольців японців та європейців, з очікуваним дозозалежним збільшенням.</p> <p><input type="checkbox"/> Дозозалежне зниження маси тіла спостерігали після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду, як у добровольців японців, так і добровольців європейців.</p> <p><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки чи переносимості семаглутиду виявлені не були. Загальний профіль безпеки для добровольців японців та європейців був порівняним.</p>

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 №5**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, з багаторазовим введенням, плацебо контрольоване, в паралельних групах дослідження впливу семаглутиду на функції бета-клітин добровольців з цукровим діабетом 2 типу (Д2Т). NN9535-3635
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 11 серпня 2014 Дата завершення: 11 травня 2015
8. Країни, де проводилося клінічне	Німеччина

випробування	
9. Кількість досліджуваних	<p>Було заплановано включити та рандомізувати 74 добровольців. Очікували, що з них принаймні 64 добровольці (тобто, по 32 в кожній терапевтичній групі) завершать участь в дослідженні. В цілому, 12 здорових добровольців планували включити до контрольної групи. Очікували, що з них принаймні 10 завершать участь в дослідженні.</p> <p>В цілому, було рандомізовано 75 добровольців. Три (3) добровольці були відсторонені після рандомізації (з групи плацебо одного добровольця було відсторонено внаслідок порушення протоколу. З групи семаглутиду одного добровольця було відсторонено з «інших» причин, та одного – внаслідок СПР з летальним наслідком), 72 добровольці завершили участь в дослідженні. Дані усіх рандомізованих добровольців з Д2Т були включені до FAS (повний набір даних для аналізу) та SAS (набір даних для оцінки безпеки). В цілому, в дослідження були включені 12 здорових добровольців, усі вони завершили участь в дослідженні.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна задача:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Оцінка впливу семаглутиду, після досягнення динамічної рівноваги, на першу та другу фази секреції інсуліну з Д2Т (в/в тест на переносимість глюкози).</li> </ul> <p>Вторинні задачі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Оцінка впливу семаглутиду, після досягнення динамічної рівноваги, на концентрацію глюкози, інсуліну, С-пептиду та глюкагону натще та після їжі у добровольців з Д2Т.</li> <li><input type="checkbox"/> Оцінка впливу семаглутиду, після досягнення динамічної рівноваги, на максимальний об'єм секреції інсуліну у добровольців з Д2Т (тест зі стимуляцією аргініном).</li> <li><input type="checkbox"/> Оцінка впливу семаглутиду, після досягнення динамічної рівноваги, на відповідь бета-клітин на дозовану інфузію глюкози у добровольців з Д2Т та порівняння з відповіддю бета-клітин у здорових добровольців.</li> <li><input type="checkbox"/> Оцінка ФК характеристик семаглутиду при багаторазовому введенні добровольцям з Д2Т.</li> <li><input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості семаглутиду.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, в паралельних групах, плацебоконтрольоване дослідження при багаторазовому введенні, для оцінки ФД та ФК характеристик семаглутиду після досягнення динамічної рівноваги у добровольців з Д2Т. Група порівняння складалась зі здорових добровольців. Добровольці з Д2Т були рандомізовані для отримання семаглутиду або плацебо, тоді як здоровим добровольцям жоден препарат не вводили.</p> <p>Добровольці з Д2Т здійснювали, в цілому, 12 візитів до дослідницького центру. Після підписання документа про інформовану згоду та скринінгу під час візиту 1, добровольці були рандомізовані під час візиту 2, до включення в 12-тижневий період терапії. Кожні чотири тижні протягом періоду терапії добровольці відвідували дослідницький центр, візити для збільшення дози (візити 3 та 4). Під час початку терапії (візит 2) та після завершення терапії (візит 5) добровольці перебували три ночі в дослідницькому центрі для оцінки ФД параметрів, включно з в/в тестом на переносимість глюкози, 24-годинного тесту з прийомом їжі, тесту зі стимуляцією аргініном та тесту з дозованою інфузією глюкози. Зразки для оцінки ФК</p>

	<p>характеристик отримували перед кожним збільшенням дози (візити 6–12), з частотою від 2 до 7 днів, протягом, в цілому, 35 днів (840 годин) після останнього введення препарату. Таким чином, тривалість дослідження від етапу скринінгу до етапу подальшого спостереження становила від 18 до 21 тижні, в залежності від часу візиту 1.</p> <p>Здорові добровольці здійснювали, в цілому, два візити до дослідницького центру. Після скринінгу під час візиту 1, добровольці здійснювали візит 2, під час якого проводили тест з дозованою інфузією глюкози.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Головні критерії включення добровольців з Д2Т:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Вік від 18–64 років (включно) на час підписання документа про поінформовану згоду</li> <li><input type="checkbox"/> Добровольці чоловічої та жіночої статі з діагнозом Д2Т</li> <li><input type="checkbox"/> Лікування полягає в дієті та фізичних вправах та/або прийомі метформіну. Доза метформіну повинна була залишатись постійною протягом 30 днів до скринінгу.</li> <li><input type="checkbox"/> ІМТ від 20,0 до 35,0 кг/м<sup>2</sup> (включно)</li> <li><input type="checkbox"/> Вміст HbA<sub>1c</sub> 6,5–9,0 % (включно)</li> </ul> <p>Головні критерії включення здорових добровольців:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Вік від 18 до 64 років (включно) на час підписання документа про поінформовану згоду</li> <li><input type="checkbox"/> Здорові учасники чоловічої та жіночої статі</li> <li><input type="checkbox"/> ІМТ від 24,0 до 32,0 кг/м<sup>2</sup> (включно)</li> <li><input type="checkbox"/> Вміст HbA<sub>1c</sub> &lt; 6,5 %</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид, 1,34 мг/мл, розчин для ін'єкцій, по 1,5 мл в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290 (номер серії CV40201).</p> <p>Семаглутид вводили один раз на тиждень, підшкірно. Доза семаглутиду становила 1,0 мг, зі збільшенням дози кожні чотири тижні на 0,25 та 0,50 мг. Введення першої дози кожного рівня та п'ятої дози по 1,0 мг семаглутиду здійснювали в дослідницькому центрі, решту ін'єкцій добровольці здійснювали самостійно вдома.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо, розчин для ін'єкцій, по 1,5 мл в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290 (номер серії CV40231).</p> <p>Плацебо вводили п/ш один раз на тиждень, об'ємом, еквівалентним дозам семаглутиду. Дозу плацебо збільшували за таким же графіком, що і дозу семаглутиду.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Оцінка фармакодинамічних параметрів</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Концентрація інсуліну та С-пептиду до та після в/в болюсної інфузії 25 г глюкози тривалістю 2 хв, при проведенні тесту на переносимість в/в глюкози добровольцями з Д2Т.</li> <li><input type="checkbox"/> Концентрація глюкози, інсуліну, С-пептиду та глюкагону до та після 24-годинного тесту з їжею, з трьома стандартизованими прийомом їжі добровольцями з Д2Т.</li> <li><input type="checkbox"/> Концентрація С-пептиду до та після в/в ін'єкції 5 г аргініну протягом 30 с в тесті зі стимуляцією аргініном, у добровольців з Д2Т.</li> <li><input type="checkbox"/> Концентрація С-пептиду до, після та протягом поступової в/в інфузії глюкози при проведенні тесту з дозованою інфузією глюкози добровольцям з Д2Т та здоровим добровольцям.</li> </ul>

	<p><b>Фармакокінетична оцінка</b></p> <p><input type="checkbox"/> Концентрація семаглутиду в плазмі крові.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><input type="checkbox"/> Побічні реакції (ПР) за період від до початку терапії до періоду подальшого спостереженні (п'ять тижнів після останнього введення досліджуваного препарату).</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість гіпоглікемічних епізодів за період від до початку терапії до періоду подальшого спостереженні (п'ять тижнів після останнього введення досліджуваного препарату).</p>
18. Статистичні методи	<p><b>Оцінка об'єму вибірки добровольців з Д2Т:</b> З урахуванням різниці результатів терапії, виявленої в попередньому дослідженні, проведеному компанією А/Т Ново Нордск (дослідження NN2211-1332), в якому оцінювали вплив терапії на першу та другу фази секреції інсуліну, було розраховано, що якщо завершать терапію по 32 добровольці в кожній з терапевтичних груп, це забезпечить комбіновану статистичну силу 80,6 % за обома первинними кінцевими параметрами. Припускаючи, що рівень вибуття становитиме 13–15 %, було заплановано включення в дослідження 74 добровольців (по 37 до кожної терапевтичної групи).</p> <p><b>Оцінка об'єму вибірки здорових добровольців:</b> З урахуванням коефіцієнту варіації, визначеному в попередньому дослідженні, проведеному компанією А/Т Ново Нордск (дослідження NN2211-1332), в якому оцінювали відповідь бета-клітин на дозовану інфузії глюкози, яку проводили здоровим добровольцям з групи порівняння, було розраховано, що 10 добровольців, що завершать участь в дослідженні, буде достатньо для оцінки кінцевого параметра, пов'язаного з відповіддю бета-клітин. Припускаючи, що рівень вибуття становитиме 13–15 %, було заплановано включення в дослідження 12 здорових добровольців.</p> <p><b>Визначення наборів даних для аналізу</b> Були визначені наступні набори даних для аналізу:</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Повний набір даних для аналізу</b> складався з даних усіх добровольців, які були рандомізовані та отримали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Набір даних для аналізу безпеки</b> складався з даних усіх добровольців, які отримали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату.</p> <p>Дані здорових добровольців не були включені ані до повного набору даних, ані до набору даних для аналізу безпеки.</p> <p><b>Опис статистичного аналізу</b> <b>Первинний кінцевий параметр:</b> Зміна, за період від до початку до завершення терапії, значення <math>AUC_{0-10, \min}</math> та <math>AUC_{10-120 \min}</math> протягом першої та другої фази секреції інсуліну. Значення AUC розраховували за кривою концентрація – час інсуліну та розраховували без застосування моделей, методом лінійних трапецій, з урахуванням спостереженої концентрації в фактичні часові точки. Дані за двома первинними кінцевими параметрами аналізували окремо, з використанням нормальної лінійної моделі, з урахуванням логарифмічно трансформованих значень. В моделях враховували терапію (семаглутид/плацебо) в якості фіксованих чинників та значення до початку терапії, відповідне кожному з кінцевих параметрів, в якості коваріати. Розраховані значення різниці</p>

терапії, за різними показниками глікемічного контролю, надавали зворотній трансформації та наводили, як коефіцієнти з 95 % довірчими інтервалами.

**Головні вторинні кінцеві параметри:**

□ Зміна, за період від до початку до завершення терапії, значення  $AUC_{0-10, \text{min}, \text{ISR}}$  та  $AUC_{10-120 \text{min}, \text{ISR}}$  протягом першої та другої фази секреції інсуліну (ISR) (оцінка за результатами тесту на переносимість глюкози при в/в введенні). Значення AUC розраховували, аналізували та наводили так саме, як і дані за первинними кінцевими параметрами. Значення ISR розраховували за профілем концентрації С-пептиду.

□ Зміна, за період від до початку до завершення терапії, значення  $AUC_{0-24 \text{h}}$  для параметрів глікемічного контролю (дані, отримані при проведенні тесту зі стимуляцією їжею). Значення AUC були отримані за відповідними кривими концентрація – час та розраховані методами без використання некомпартментальних моделей, методом лінійних трапецій, з урахуванням спостережених показників концентрації в фактичні часові точки. Дані за цим кінцевим параметром були проаналізовані та наведені так саме, як і для первинного кінцевого параметра.

□ Зміна, за період від до початку до завершення терапії, значення  $AUC_{0-10, \text{min}, \text{ISR}}$  (оцінка за результатами тесту зі стимуляцією аргініном). Значення AUC були розраховані, проаналізовані та наведені так саме, як і для первинного кінцевого параметра.

□ Зміна, за період від до початку до завершення терапії, значення  $AUC_{5-12 \text{mmol}, \text{ISR}}$  (оцінка за результатами тесту з дозованою інфузією глюкози). Значення AUC були отримані за кривою ISR-глюкоза, при вмісті глюкози 5–12 ммоль/л (90–216 мг/дл), та розраховані методами без використання некомпартментальних моделей, методом лінійних трапецій, з урахуванням спостережених показників. Дані за цим кінцевим параметром були наведені так саме, як і для первинного кінцевого параметра.

□ Зміна, за період від до початку до завершення терапії, значення куту нахилу кривої ISR – вміст глюкози (оцінка за результатами тесту з дозованою інфузією глюкози). Кут нахилу розраховували за індивідуальними даними кожного з добровольців, з використанням моделі простої регресії та логарифмічно трансформованих даних. Дані за цим кінцевим параметром були наведені так саме, як і для первинного кінцевого параметра.

**Інші вторинні кінцеві параметри**

□ Порівняння значень  $AUC_{5-12 \text{mmol}, \text{ISR}}$  та куту нахилу кривої ISR – вміст глюкози (оцінка за результатами тесту з дозованою інфузією глюкози), отриманих для добровольців з Д2Т та здорових добровольців, здійснювали методами описової статистики. Значення AUC були отримані за кривою ISR-глюкоза, при вмісті глюкози 5–12 ммоль/л (90–216 мг/дл), та розраховані методами без використання некомпартментальних моделей, методом лінійних трапецій, з урахуванням спостережених показників.

□ Дані щодо ПР в період терапії були підсумовані методами описової статистики.

□ Дані щодо гіпоглікемічних епізодів в період терапії були підсумовані методами описової статистики.

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 75 рандомізованих добровольців з Д2Т усі були білої раси, 51 – чоловіки. Середній вік становив 56 років, середня маса тіла – 91,6 кг, середнє значення ІМТ – 29,6 кг/м<sup>2</sup>, а середній рівень вмісту НbA<sub>1c</sub> становив 7,3 %.</p> <p>З 12 здорових добровольців усі були білої раси, вісім – чоловіки. Середній вік становив 43 роки, середня маса тіла – 81,9 кг, середнє значення ІМТ – 26,8 кг/м<sup>2</sup>.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Більшість результатів статистичного аналізу даних за ФД параметрами наведена, як розрахований коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів (estimated treatment ratios, ETRs). Значення ETRs означає співвідношення середньої зміни, зумовленої семаглутидом, та середньої зміни, зумовленої плацебо, за період від до початку терапії до її завершення (наприклад, AUC).</p> <p><b>Первинні кінцеві параметри:</b>  Секреція інсуліну зросла і на першій, і на другій фазах секреції інсуліну у добровольців з Д2Т після отримання семаглутиду в порівнянні з показниками після отримання плацебо, за результатами тесту на переносимість глюкози при в/в введенні:  <input type="checkbox"/> AUC<sub>0-10min;insulin</sub> ETR [95% ДІ]: 3.02 [2.53; 3.60]  <input type="checkbox"/> AUC<sub>10-120min;insulin</sub> ETR [95% ДІ]: 2.10 [1.86; 2.37]</p> <p><b>Головні вторинні параметри:</b>  Значення ISR зросло і на першій, і на другій фазах секреції інсуліну у добровольців з Д2Т після отримання семаглутиду в порівнянні з показниками після отримання плацебо, за результатами тесту на переносимість глюкози при в/в введенні:  <input type="checkbox"/> AUC<sub>0-10min, ISR, ETR</sub>: 2.93 [2.50; 3.43]<sub>95% ДІ</sub>  <input type="checkbox"/> AUC<sub>10-120min, ISR, ETR</sub>: 1.75 [1.60; 1.91]<sub>95% ДІ</sub></p> <p>Рівень вмісту глюкози та глюкагону знизився, а рівень С-пептиду зріс у добровольців з Д2Т після отримання семаглутиду в порівнянні з показниками після отримання плацебо, за результатами тесту зі стимуляцією їжею (23 години). Вірогідна зміна вмісту інсуліну виявлена не була.  <input type="checkbox"/> AUC<sub>0-24h,glucose</sub>, ETR: 0,78 [0,74; 0,82]<sub>95% ДІ</sub>  <input type="checkbox"/> AUC<sub>0-24h,insulin</sub>, ETR: 1,01 [0,93; 1,10]<sub>95% ДІ</sub>  <input type="checkbox"/> AUC<sub>0-24h,C-peptide</sub>, ETR: 1,05 [1,00; 1,10]<sub>95% ДІ</sub>  <input type="checkbox"/> AUC<sub>0-24h,glucagon</sub>, ETR: 0,88 [0,83; 0,93]<sub>95% ДІ</sub></p> <p>Значення ISR зросло у добровольців з Д2Т після отримання семаглутиду в порівнянні з показниками після отримання плацебо, за результатами тесту зі стимуляцією аргініном:  AUC<sub>0-10min, ISR, ETR</sub>: 1,69 [1,49; 1,92]<sub>95% ДІ</sub></p> <p>І значення ISR, і кут нахилу кривої ISR – глюкоза зросли у добровольців з Д2Т після отримання семаглутиду в порівнянні з показниками після отримання плацебо, за результатами тесту з дозованою інфузією глюкози:  <input type="checkbox"/> AUC<sub>5-12mmol/L,ISR, ETR</sub>: 2,45 [2,16; 2,77]<sub>95% ДІ</sub>  <input type="checkbox"/> Кут нахилу кривої ISR – глюкоза; ETR: 2,78 [2,44; 3,16]<sub>95% ДІ</sub></p> <p><b>Інші вторинні параметри:</b>  Середні значення рівня ISR, куту нахилу кривої ISR – концентрація глюкози, кліренсу глюкагону та інсуліну у добровольців з Д2Т, що отримували семаглутид, були ближчими до показників у здорових добровольців, ніж у добровольців з Д2Т, що отримували плацебо, за результатами тесту з дозованою інфузією глюкози:</p>

	<p><input type="checkbox"/> Геометричне середнє (КВ) <math>AUC_{5-12\text{mmol/L,ISR}}</math> (пмоль/кг):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Здорові добровольці: 45,72 (31,0)</li> <li>- Добровольці, що отримували семаглутид: 43,89 (44,6)</li> <li>- Добровольці, що отримували плацебо: 19,48 (43,3)</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Геометричне середнє (КВ) куту нахилу кривої <math>ISR</math> – концентрація глюкози (пмоль<math>\times</math>L/(хв.<math>\times</math>ммоль<math>\times</math>кг)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Здорові добровольці: 1,42 (35,8)</li> <li>- Добровольці, що отримували семаглутид: 1,33 (53,7)</li> <li>- Добровольці, що отримували плацебо: 0,56 (41,2)</li> </ul> <p>Мінімальні значення свідчать про те, що концентрація семаглутиду зростала дозозалежно, відповідно до дизайну дослідження зі збільшенням дози. Усі ФК параметри відповідали очікуваням.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки, асоційовані з отриманням семаглутиду, ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, про три побічні реакції повідомили два добровольці, що отримували семаглутид. Однією з цих реакцій була ДТП з летальним наслідком. Причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом усіх серйозних побічних реакцій, за оцінкою дослідника, був малоймовірним.</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, два добровольці були відсторонені від подальшої участі в дослідженні через побічні реакції; одного було відсторонено внаслідок побічної реакції до рандомізації, іншого – внаслідок серйозної побічної реакції з летальним наслідком, описаного вище.</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, про 119 ПР повідомили 49 (65 %) добровольців. В групі семаглутиду про 79 реакцій повідомили 28 добровольців (76 %), про 40 реакцій повідомили 21 доброволець (55 %) з групи плацебо.</p> <p><input type="checkbox"/> Більша кількість реакцій у добровольців, що отримували семаглутид, була зумовлена, головним чином, реакціями з боку шлунково-кишкового тракту, про які повідомляли добровольці в період терапії. Найчастішими реакціями були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Нудота: 18,9 % та 5,3 % у добровольців, що отримували семаглутид та плацебо, відповідно.</li> <li>– Блювання: 16,2 % та 5,3 % у добровольців, що отримували семаглутид та плацебо, відповідно.</li> <li>– Діарея: 10,8 % та 7,9 % у добровольців, що отримували семаглутид та плацебо, відповідно.</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Усі побічні реакції за винятком однієї (серйозна побічна реакція з летальним наслідком) були низького чи середнього ступеня тяжкості.</p> <p><input type="checkbox"/> Зі 119 ПР причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом 57 був малоймовірним, 55 – можливим та 7 – ймовірним.</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, у вісьмох добровольців, що отримували семаглутид, виникло вісім гіпоглікемічних епізодів в період участі в дослідженні, у чотирьох добровольців, що отримували плацебо, виникло сім гіпоглікемічних епізодів в період участі в дослідженні. З усіх гіпоглікемічних епізодів в період участі в дослідженні по одному випадку в кожній терапевтичній групі було оцінено, як «тяжкий чи підтверджений даними щодо вмісту глюкози в крові симптоматичний гіпоглікемічний епізод».</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>За даними цього дослідження, проведеного з включеннями добровольців з Д2Т, які отримували по 1,0 мг семаглутиду, було зроблено наступні висновки:</p> <p><input type="checkbox"/> Секреція інсуліну зросла і на першій, і на другій фазах секреції</p>

	<p>інсуліну у добровольців з Д2Т після отримання семаглутиду в порівнянні з показниками після отримання плацебо, за результатами тесту на переносимість глюкози при в/в введенні.</p> <p><input type="checkbox"/> Семаглутид підвищував максимальну секрецію інсуліну, в порівнянні з показниками при отриманні плацебо, за результатами тесту зі стимуляцією аргініном.</p> <p><input type="checkbox"/> Семаглутид знижував вміст глюкози та глюкагону та збільшував вміст С-пептиду, про що свідчать профілі, визначені за 24 години.</p> <p><input type="checkbox"/> Відповідь бета-клітин збільшувалась при отриманні семаглутиду в порівнянні із показниками при отриманні плацебо, після завершення терапії показники наближались до таких у здорових добровольців за результатами тесту з дозованою інфузією глюкози.</p> <p><input type="checkbox"/> ФК профілі семаглутиду відповідали очікуваним.</p> <p><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки чи переносимості семаглутиду виявлені не були.</p>
--	--

Заявник  
(власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний директор

Мороз Владислав Вадимович



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):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, відкрите дослідження в паралельних групах для оцінки фармакокінетичних характеристик, безпеки та переносимості семаглутиду при одноразовому підшкірному введенні добровольцям з печінковою недостатністю низького, середнього та високого ступеня тяжкості в порівнянні з такими для добровольців з нормальними печінковими функціями. NN9535-3651
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 07 серпня 2014 Дата завершення: 03 липня 2015

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Польща, Словаччина
9. Кількість досліджуваних	В цілому, було проведено скринінг 65 добровольців; з них 44 отримували семаглутид п/ш. З добровольців, що отримували препарат, одного було відсторонено дослідником, інший відкликав поінформовану згоду. Таким чином, завершили участь в дослідженні 42 добровольці.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна задача:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Оцінка показників експозиції після одноразового підшкірного введення семаглутиду добровольцям з печінковою недостатністю низького, середнього та високого ступеня тяжкості в порівнянні з такими для добровольців з нормальними печінковими функціями.</li> </ul> <p>Вторинні задачі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Оцінка інших фармакокінетичних характеристик після одноразового підшкірного введення семаглутиду добровольцям з печінковою недостатністю низького, середнього та високого ступеня тяжкості в порівнянні з такими для добровольців з нормальними печінковими функціями.</li> <li><input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості семаглутиду після одноразового підшкірного введення добровольцям з печінковою недостатністю низького, середнього та високого ступеня тяжкості в порівнянні з такими для добровольців з нормальними печінковими функціями.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Відкрите, багатоцентрове, з введенням однією дозою, в паралельних групах дослідження для оцінки фармакокінетичних характеристик, безпеки та переносимості семаглутиду для добровольців, розподілених на чотири групи, з печінковою недостатністю низького, середнього та високого ступеня тяжкості, а також з нормальними печінковими функціями. Класифікація печінкової недостатності у добровольців з печінковою недостатністю ґрунтувалась на класифікації Чайлда-П'ю порушення печінкових функцій, згідно з рекомендаціями EMA (Європейська агенція з контролю лікарських засобів) та FDA (Управління з контролю харчових продуктів та лікарських засобів).</p> <p>Заплановані візити в період дослідження починались з візиту для скринінгу (візит 1), для оцінки відповідності добровольця критеріям включення, який відбувався за 2–28 днів до візиту для введення препарату, візит 2 (день 1). Протягом візиту для введення препарату (візит 2) добровольці перебували в дослідницькому центрі від дня -1 (напередодні введення препарату), дня 1 (день введення) та щонайменше п'ятих днів після введення (120 годин після введення). Амбулаторні візити добровольці здійснювали в дні 7, 8, 15 та 29; візит для подальшого обстеження відбувався в день 36. Зразки для аналізу вмісту семаглутиду брали під час усіх візитів, від до введення препарату до подальшого обстеження. Загальна тривалість участі в дослідженні становила 39–65 днів в залежності від індивідуального графіку візитів.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Добровольці чоловічої та жіночої статі віком <math>\geq 18</math> років на час підписання документа про поінформовану згоду.</li> <li><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) 18,5 – 40,0 кг/м<sup>2</sup> (включно).</li> </ul> <p>Критерії включення виключно для добровольців з печінковою недостатністю (низького, середнього та високого ступеня тяжкості):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Діагноз цироз печінки внаслідок паренхімальної хвороби печінки,</li> </ul>

	<p>класифікація за системою Чайлда-П'ю, клас А, Б чи С, оцінка надана дослідником, висновок підтверджений документами історії хвороби, даними лікарського обстеження та результатами принаймні одного з наступних обстежень: ультразвукова комп'ютерна аксіальна томографія (КТ) печінки, магнітно-резонансна томографія (МРТ) та/або біопсія печінки.</p> <p>Критерії включення лише для добровольців з нормальними печінковими функціями:</p> <p><input type="checkbox"/> Добровольці із задовільним загальним станом здоров'я, оцінка за результатами лікарського обстеження, анамнезу, електрокардіографії (ЕКГ), головними показниками життєдіяльності організму, а також результатами біохімічного та клінічного аналізу крові, аналізу зсідання крові та аналізу сечі, проведених під час візиту для скринінгу, оцінка надається дослідником.</p>								
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат для п/ш введення був поставлений компанією А/Т Ново Нордіск, Данія:</p> <p><input type="checkbox"/> Семаглутид, 1,34 мг/мл, розчин для ін'єкцій, в 1,5 мл попередньо наповнених шприц-ручках PDS290.</p> <p>Досліджуваний препарат класифікований, як лікарський препарат, що випробується. Семаглутид був вироблений та поставлений компанією А/Т Ново Нордіск, Данія</p> <p>Таблиця: досліджуваний лікарський препарат</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Доза</th> <th>Номер серії</th> <th>Термін придатності</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Семаглутид 1,34 мг/мл</td> <td>0,5 мг</td> <td>CV40201</td> <td>19 серпня 2015</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Доза	Номер серії	Термін придатності	Семаглутид 1,34 мг/мл	0,5 мг	CV40201	19 серпня 2015
Досліджуваний препарат	Доза	Номер серії	Термін придатності						
Семаглутид 1,34 мг/мл	0,5 мг	CV40201	19 серпня 2015						
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарати порівняння в цьому дослідженні не застосовували.								
15. Супутня терапія	-								
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетична оцінка: оцінка головних фармакокінетичних (ФК) параметрів ґрунтувалась на профілях концентрації семаглутиду в плазмі крові після одноразової п/ш ін'єкції дозою 0,5 мг. Первинним параметром було співвідношення площ під кривими (AUCs), розрахованих для добровольців з печінковою недостатністю та добровольців з нормальними печінковими функціями.								
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції (ПР), епізоди гіпоглікемії, головні показники життєдіяльності організму, результати ЕКГ, лікарських обстежень, а також клінічних лабораторних аналізів.								
18. Статистичні методи	<b>Визначення об'єму вибірки</b> Розрахунок об'єму вибірки ґрунтувався на статистичній силі порівняння показників для трьох груп добровольців з печінковою недостатністю та для групи добровольців з нормальними печінковими функціями за первинним кінцевим критерієм, $AUC_{0-\infty, scm, SD}$ . Розрахунок проводили із застосуванням двох односторонніх тестів при 5 % рівні вірогідності (відповідає 90 % двосторонньому довірчому інтервалу), статистична сила повинна була становити 80 % для успішного просування								

ієрархічним тестуванням. Заради обмеження кількості добровольців з печінковою недостатністю було обрано співвідношення 2:1:1:1 добровольців з нормальними печінковими функціями та добровольців з печінковою недостатністю.

#### **Визначення наборів даних для аналізу**

До набору даних для оцінки безпеки були включені дані усіх добровольців, що отримали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату. До повного набору даних для аналізу були включені дані усіх добровольців, що отримали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату. У виключних випадках дані добровольця могли бути виключені з повного набору даних для аналізу. В таких випадках виключення повинно було бути обґрунтованим та підкріпленим документами. Аналіз кінцевих ФК параметрів ґрунтувався на повному наборі даних для аналізу. Аналіз кінцевих параметрів безпеки ґрунтувався на наборі даних для аналізу безпеки.

#### **Первинні кінцеві параметри**

$AUC_{0-\infty,sema,SD}$ , площа під кривою концентрація семаглутиду в плазмі крові – час за період з часу 0 до нескінченності після одноразового введення семаглутиду.

#### **Вторинні кінцеві параметри**

##### **Додаткові вторинні фармакокінетичні кінцеві параметри**

$C_{max,sema,SD}$ , максимальна спостережена концентрація семаглутиду в плазмі крові після одноразового введення семаглутиду.

$t_{max,sema,SD}$ , час до досягнення максимальної спостереженої концентрації семаглутиду в плазмі крові після одноразового введення семаглутиду.

$t_{1/2,sema,SD}$ , період термінального напіввиведення семаглутиду після одноразового введення семаглутиду.

$f_{u,sema}$ , фракція нез'язаного семаглутиду (за зразком плазми крові, отриманим перед введенням препарату під час візиту 2).

##### **Додаткові кінцеві параметри безпеки та переносимості**

Оцінка за період до введення препарату (візит 2, день 1) до подальшого спостереження (до п'ятьох тижнів після одноразового введення семаглутиду):

Кількість побічних реакцій в період участі в дослідженні

Кількість гіпоглікемічних епізодів

##### **Статистичний аналіз за первинним кінцевим параметром**

Первинний кінцевий параметр розраховували, як суму площ під кривими від часу 0 до останнього зразка, вміст в якому надається кількісному визначенню, та суму площ під кривими за час від останнього зразка, вміст в якому надається кількісному визначенню, до нескінченності. Першу площу визначали стандартними не компартментальними методами, з використанням лінійних трапецій, за спостереженими концентраціями в фактичні часові точки.

Останню площу розраховували за розрахованим періодом напіввиведення та прогнозованою концентрацією на час отримання останнього зразка, вміст в якому надається кількісному визначенню.

Порівнювали значення первинного кінцевого параметра, отриманого для трьох груп добровольців з печінковою недостатністю (низького, середнього та високого ступеня тяжкості) та добровольців з нормальними печінковими функціями. Порівняння показників для різних груп здійснювали з використанням лінійної нормальної моделі та

логарифмічно трансформованого значення  $AUC_{0-\infty, sema, SD}$  як залежної змінної, логарифмічно трансформованого значення маси тіла та віку, як тривалих коваріат, і статі та печінкових функцій (чотири рівні), як категорійних чинників. До моделі були включені дані добровольців з печінковою недостатністю з усіх трьох груп та добровольців з нормальними печінковими функціями, що дозволяло ураховати різні варіації в кожній з цих чотирьох груп. Розрахована різниця логарифмічно трансформованих значень, отриманих для групи добровольців з нормальними печінковими функціями та кожної з груп добровольців з печінковою недостатністю, були надані зворотній трансформації, до нормального масштабу, та наведені, як коефіцієнти співвідношення разом із відповідними двосторонніми 90 % довірчими інтервалами (ДІ).

Була застосована ієрархічна схема для оцінки «відсутності впливу» в групах, для стандартизації для множинних даних. «Відсутність впливу» печінкової недостатності на значення  $AUC_{0-\infty, sema, SD}$  була підтверджена, якщо 90 % ДІ коефіцієнта співвідношення значень для двох груп відповідали інтервалу [0,70; 1,43]. Якщо «відсутність впливу» не була підтверджена для групи добровольців з печінковою недостатністю низького ступеня тяжкості, не можна казати про «відсутність впливу» в двох інших групах добровольців з печінковою недостатністю. Якщо ж «відсутність впливу» була підтверджена для групи добровольців з печінковою недостатністю низького ступеня тяжкості, можна перевірити «відсутність впливу» в групі добровольців з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості. Зрештою, якщо було можливо, «відсутність впливу» перевіряли для групи добровольців з печінковою недостатністю високого ступеня тяжкості.

Подальший пошуковий аналіз зв'язку значення  $AUC_{0-\infty, sema, SD}$  та вмісту альбуміну (в сироватці крові) був проведений методом регресії з використанням даних щодо вмісту альбуміну (в сироватці крові) в якості тривалої коваріати. Заздалегідь передбачена методика полягала в використанні моделі лінійної регресії та логарифмічно трансформованих значень  $AUC_{0-\infty, sema, SD}$  в якості залежної змінної та логарифмічно трансформованого значення вмісту альбуміну (в сироватці крові) в якості незалежної змінної. На додаток, до цієї моделі були включені дані щодо статі, в якості категорійної пояснювальної змінної та логарифмічно трансформованого значення маси тіла та віку в якості тривалих пояснювальних змінних. Наведені оцінки усіх коефіцієнтів співвідношення параметрів в моделі та двостороннього 95 % ДІ. Придатність моделі була перевірена, необхідність застосування нелінійних методів була відсутня. Модель була доповнена графіком розсіяння спостережених значень – вміст альбуміну (в сироватці крові). Такий саме метод був використаний при оцінці з урахуванням загального вмісту білірубину (в сироватці крові) та збільшення протромбінового часу (в плазмі крові).

*Post hoc* було схвалене рішення додати одиницю до логарифмічного трансформування показників збільшення протромбінового часу (в плазмі крові), оскільки вони могли набувати від'ємного значення. На додаток, була проаналізована модель з включенням усіх трьох параметрів.

**Статистичний аналіз допоміжних вторинних фармакокінетичних кінцевих параметрів**

Для аналізу даних щодо *Stax* була використана така саме модель, що і

	<p>для аналізу даних за первинним кінцевим параметром. За цим показником формальний аналіз за критерієм «відсутність впливу» не проводили.</p> <p>Подальший пошуковий аналіз зв'язку між значенням <math>C_{max,sema,SD}</math> та вмістом альбуміну (в сироватці крові), загального білірубіну (в сироватці крові) та збільшення протромбінового часу (в плазмі крові).ї був проведений так само, як і даних за первинним кінцевим параметром.</p> <p>Якщо таке представлялось важливим, було передбачено проведення і іншого пошукового аналізу.</p> <p><b>Статистичне наведення даних за вторинними параметрами безпеки</b></p> <p>Статистичний аналіз даних за вторинними параметрами безпеки не проводили, дані були підсумовані методами підсумкової статистики.</p>																																																																											
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Нормальні, N (%)</th> <th>Низька, N (%)</th> <th>Середня, N (%)</th> <th>Тяжка N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість добровольців</td> <td>19</td> <td>8</td> <td>10</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>10 ( 52,6)</td> <td>3 ( 37,5)</td> <td>8 ( 80,0)</td> <td>2 ( 28,6)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>9 ( 47,4)</td> <td>5 ( 62,5)</td> <td>2 ( 20,0)</td> <td>5 ( 71,4)</td> </tr> <tr> <td>Країна</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Польща</td> <td>2 ( 10,5)</td> <td>0 ( 0,0)</td> <td>1 ( 10,0)</td> <td>1 ( 14,3)</td> </tr> <tr> <td>Словаччина</td> <td>17 ( 89,5)</td> <td>8 (100,0)</td> <td>9 ( 90,0)</td> <td>6 ( 85,7)</td> </tr> <tr> <td>Причина захворювання печінки</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Алкогольна хвороба печінки</td> <td></td> <td>3 ( 37,5)</td> <td>8 ( 80,0)</td> <td>7 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Вірусний гепатит</td> <td></td> <td>2 ( 25,0)</td> <td>0 ( 0,0)</td> <td>0 ( 0,0)</td> </tr> <tr> <td>Хвороба печінки, викликана лікарськими засобами</td> <td></td> <td>0 ( 0,0)</td> <td>0 ( 0,0)</td> <td>0 ( 0,0)</td> </tr> <tr> <td>Автоімунна хвороба печінки</td> <td></td> <td>1 ( 12,5)</td> <td>2 ( 20,0)</td> <td>0 ( 0,0)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td></td> <td>2 ( 25,0)</td> <td>0 ( 0,0)</td> <td>0 ( 0,0)</td> </tr> <tr> <td>Добровольці з цукровим діабетом 2 типу</td> <td></td> <td>0 ( 0,0)</td> <td>1 ( 10,0)</td> <td>1 ( 14,3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: кількість добровольців, %: відсоткова кількість добровольців</p>		Нормальні, N (%)	Низька, N (%)	Середня, N (%)	Тяжка N (%)	Кількість добровольців	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 захворювання 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 лікарськими засобами		0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	Автоімунна хвороба печінки		1 ( 12,5)	2 ( 20,0)	0 ( 0,0)	Інші		2 ( 25,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	Добровольці з цукровим діабетом 2 типу		0 ( 0,0)	1 ( 10,0)	1 ( 14,3)
	Нормальні, N (%)	Низька, N (%)	Середня, N (%)	Тяжка N (%)																																																																								
Кількість добровольців	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 захворювання 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 лікарськими засобами		0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)																																																																								
Автоімунна хвороба печінки		1 ( 12,5)	2 ( 20,0)	0 ( 0,0)																																																																								
Інші		2 ( 25,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)																																																																								
Добровольці з цукровим діабетом 2 типу		0 ( 0,0)	1 ( 10,0)	1 ( 14,3)																																																																								
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Були зроблені наступні висновки щодо ФК параметрів після одноразового п/ш введення семаглутиду дозою 0,5 мг добровольцям з нормальними печінковими функціями та добровольцям з печінковою недостатністю низького, середнього та високого ступеня тяжкості:</p> <p>□ Показники за первинним кінцевим параметром <math>AUC_{0-\infty,sema,SD}</math> відповідали критерію «відсутності впливу» для усіх трьох груп добровольців з печінковою недостатністю в порівнянні з показниками для добровольців з нормальними печінковими функціями. Розраховані коефіцієнти співвідношення середніх значень <math>AUC_{0-\infty,sema,SD}</math> для усіх трьох груп добровольців з печінковою недостатністю в порівнянні з показниками для добровольців з нормальними печінковими функціями становили: низького ступеня тяжкості: 0,95 [0,77; 1,16], середнього</p>																																																																											

	<p>ступеня тяжкості: 1,02 [0,93; 1,12], високого ступеня тяжкості: 0,97 [0,84; 1,12].</p> <p><input type="checkbox"/> Розраховані коефіцієнти співвідношення середніх значень <math>C_{max,sema,SD}</math> для усіх трьох груп добровольців з печінковою недостатністю в порівнянні з показниками для добровольців з нормальними печінковими функціями, як представляється, не пов'язані із ступенем печінкової недостатності (коефіцієнти: низький ступінь тяжкості/норма: 0,99 [0,80; 1,23], середній ступінь тяжкості / норма: 1,02 [0,87; 1,18], високий ступінь тяжкості/норма: 1,15 [0,89; 1,48]. За результатами аналізу чутливості за <math>C_{max,sema,SD}</math>, проведений без урахування екстремальних значень в групі добровольців з печінковою недостатністю високого ступеня тяжкості, отриманих в статистичного аналізі, значення коефіцієнту є ближчим до одиниці у випадку високий ступінь тяжкості/норма: 1,05 [0,88; 1,25].</p> <p><input type="checkbox"/> Медіана значень <math>t_{max,sema,SD}</math> (діапазон: 53,6–77,8 годин) та геометричні середні <math>t_{1/2,sema,SD}</math> (діапазон: 150–163 години) семаглутиду, як представляється, були подібними для добровольців з нормальними печінковими функціями та з печінковою недостатністю.</p> <p><input type="checkbox"/> Фракція незв'язаного семаглутиду, кількісний аналіз <i>in vitro</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- менша за 0,5% у всіх добровольців</li> <li>- представляється, що вона зростає зі збільшенням ступеня тяжкості печінкової недостатності</li> <li>- ці дані слід тлумачити з обережністю, оскільки результати аналізу не відображають умови <i>in vivo</i></li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Кількісний вміст семаглутид було неможливо кількісно оцінити в зразках сечі (усі результати були нижчими за LLOQ [нижня межа кількісного визначення]), отже, нирковий кліренс не надається оцінці.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><input type="checkbox"/> В цьому дослідженні нові проблеми безпеки, асоційовані з одноразовим введенням семаглутиду дозою 0,5 мг ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> Випадки смерті, СІР, MESIs (медичні явища особливого інтересу) чи ПР, що вимагали відсторонення від подальшої участі в дослідженні, були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, 10 добровольців (22,7 %) повідомили про 12 ПР, усі ПР були низького чи середнього ступеня тяжкості.</p> <p><input type="checkbox"/> Було зареєстровано три безсимптомних гіпоглікемічних епізоди у трьох добровольців, тяжкі чи симптоматичні гіпоглікемічні епізоди, підтверджені даними щодо вмісту глюкози в крові, були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> Нові дані з безпеки за результатами оцінки головних показників життєдіяльності організму ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> Клінічно значущі зміни за результатами клінічних лабораторних аналізів виявлені не були.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>За результатами цього дослідження, проведеного з включенням добровольців з нормальними печінковими функціями та добровольців з печінковою недостатністю низького, середнього та високого ступеня тяжкості, при одноразовому п/ш введенні семаглутиду дозою 0,5 мг були зроблені наступні висновки:</p> <p><input type="checkbox"/> Печінкова недостатність не впливає на показники експозиції семаглутиду.</p> <p><input type="checkbox"/> Фармакокінетичні характеристики при введенні добровольцям з печінковою недостатністю були подібними до таких у добровольців з</p>

нормальними печінковими функціями.

- Фракція незв'язаного семаглутиду, за результатами кількісного аналізу in vitro, була меншою за 0,5 % в усіх добровольців.
- Нові проблеми безпеки чи переносимості семаглутиду ідентифіковані не були.

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 №7**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження:	■ 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	Ретельна оцінка QTc, як показника впливу семаглутиду на серцеву реполяризацію у здорових добровольців: рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, в трьох паралельних групах, з гніздовим перехресним дизайном, з введенням моксифлоксацину в якості препарату позитивного контролю. Назва в реєстрі <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> : Ретельна оцінка QTc, як показника впливу семаглутиду на серцеву реполяризацію у здорових добровольців.  NN9535-3652
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 26 лютого 2014 Дата завершення: 23 квітня 2015
8. Країни, де проводилося клінічне	Німеччина

випробування	
9. Кількість досліджуваних	В цілому, було заплановане включення 168 добровольців. В цілому, було рандомізовано 168 добровольців, з них 166 отримували досліджуваний препарат: 83 отримували семаглутид та 83 отримували плацебо. Шістнадцять (16) добровольців було відсторонено від подальшої участі після рандомізації, 152 добровольці завершили участь в дослідженні. Дані усіх добровольців, які отримували лікарський препарат, були включені в повний набір даних для аналізу та в набір даних з безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна задача:</p> <p><input type="checkbox"/> Підтвердження того, що отримання семаглутиду не призводить до неприйняттого збільшення часу реполяризації серця в порівнянні із плацебо. Для цього слід було продемонструвати, що верхня межа одностороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ) максимальної середньої різниці, відповідних за часом значень QTcI (тобто значень інтервалу QT, коригованих за показниками до введення препарату та індивідуально коригованих за частотою серцевих скорочень) при отриманні семаглутиду, по 1,5 мг, в порівнянні з плацебо, є нижчою за 10 мсек.</p> <p>Вторинні задачі:</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка чутливості методу визначення значень QT, застосованої в дослідженні, шляхом перевірки впливу однократної дози мокифлоксацину (позитивний контроль) в порівнянні з плацебо. Для цього слід було продемонструвати, що нижня межа одностороннього 95 % ДІ максимальної середньої різниці, відповідних за часом значень QTcI, коригованих за вихідними показниками, при отриманні мокифлоксацину в порівнянні з плацебо, перевищує 5 мсек.</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння інших електрокардіографічних (ЕКГ) параметрів при введенні семаглутиду (по 0,5, 1,0 та 1,5 мг) та плацебо, включно з частотою серцевих скорочень та інтервалу PR.</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка взаємозв'язку експозиція – відповідь при введенні семаглутиду різними дозами та будь-яких змін QTcI.</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка пропорційності доз семаглутиду.</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості семаглутиду в період експозиції.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Було проведене одноцентрове, в трьох паралельних групах, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване дослідження, із застосуванням семаглутиду багатьма дозами, з підвищенням до 1,5 мг, та одноразового введення моксифлоксацину дозою 400 мг, в якості препарату позитивного контролю.</p> <p>Для оцінки чутливості методу визначення значень QT група отримання плацебо до семаглутиду була розподілена на дві підгрупи (група 2А та 2Б), гніздовим перехресним методом. Добровольців було рандомізовано у співвідношенні 2:1:1 наступним чином:</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Група 1: отримання семаглутиду + плацебо до моксифлоксацину.</b> Добровольцям вводили плацебо до моксифлоксацину до початку введення семаглутиду та після завершення введення семаглутиду.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Група 2А: отримання плацебо до семаглутиду + моксифлоксацину/плацебо до моксифлоксацину.</b> Добровольцям вводили моксифлоксацин до початку введення плацебо до</p>

	<p>семаглутиду та плацебо до моксифлоксацину після завершення введення плацебо до семаглутиду.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Група 2Б: отримання плацебо до семаглутиду + плацебо до моксифлоксацину/моксифлоксацину.</b> Добровольцям вводили плацебо до моксифлоксацину до початку введення плацебо до семаглутиду та моксифлоксацин після завершення введення плацебо до семаглутиду.</p> <p>В період дослідження було передбачено 13 візитів до дослідницького центру. Після скринінгу (візит 1) добровольців було рандомізовано під час візиту 2, після чого проводили 72-годинний ЕКГ моніторинг; 48-годинний моніторинг до введення препарату в дні 1–2 та 24-годинний моніторинг в дні 3–4 після введення моксифлоксацину/плацебо до моксифлоксацину.</p> <p>Після оцінки даних, отриманих до введення препарату, та оцінки чутливості методу визначення було розпочато введення семаглутиду/плацебо до семаглутиду, по 0,25 мг, один раз на тиждень. В період участі в дослідженні здійснювали збільшення дози до 0,5, 1,0 та 1,5 мг один раз на тиждень, під час візитів до дослідницького центру, після чотирьох тижнів отримання кожною з доз (візити 4, 6 та 8, відповідно). Після четвертого введення (досягнення динамічної рівноваги) в групах введення дозою 0,5, 1,0 та 1,5 мг (візити 5, 7 та 11, відповідно) проводили 48-годинний ЕКГ моніторинг. Після останнього 48-годинного моніторингу в групі введення семаглутиду дозою 1,5 мг, здійснювали другу перевірку чутливості методики, а саме, 24-моніторинг ЕКГ, після введення моксифлоксацину/плацебо до моксифлоксацину (візит 11, день 3).</p> <p>Візит на етапі подальшого спостереження здійснювали через 5–7 тижнів після останнього введення семаглутиду (візит 13). Загальна тривалість участі в дослідженні, від етапу скринінгу до етапу подальшого спостереження, для кожного добровольця становила 22 і 27 тижнів.</p> <p>Значення QT оцінювали за результатами ЕКГ обстежень, проведених протягом 48-годинного періоду спостереження (а також протягом 24-годинного періоду спостереження після введення моксифлоксацину). ЕКГ обстеження та отримання зразків крові для визначення фармакокінетичних (ФК) характеристик семаглутиду та моксифлоксацину проводили в ті саме часові точки протягом періодів спостереження, задля забезпечення можливості визначення кореляції між концентрацією препарату та QTcI. Такий саме графік отримання зразків крові, для оцінки ФК профілю семаглутиду застосовували під час візиту 3, при введенні четвертої дози семаглутиду/плацебо до семаглутиду, по 0,25 мг, задля оцінки пропорційності дозі при введенні усіма дозами.</p>
12. Основні критерії включення	<input type="checkbox"/> Здорові чоловіки чи жінки віком 18–55 років (включно) на час підписання документа про поінформовану згоду. <input type="checkbox"/> ІМТ 20–30 кг/м <sup>2</sup> (включно) <input type="checkbox"/> Маса тіла: 60–110 кг (включно) <input type="checkbox"/> Нормальні результати ЕКГ
13. Досліджуваний	Семаглутид, 1,34 мг/мл, розчин для ін'єкцій, в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290 по 1,5 мл (номери серій: CV40205

лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	та CV40201). Семаглутид вводили підшкірно, один раз на тиждень. Введення семаглутиду починали з дози 0,25 мг, з подальшим збільшенням дози до 1,5 мг, препарат вводили в формі ін'єкцій, один раз на тиждень, по чотири тижні кожною з доз (0,25 мг, 0,50 мг, 1,0 мг, 1,5 мг). Першу та останню ін'єкцію кожною з доз здійснювали в дослідницькому центрі, усі ін'єкції найбільшою дозою (по 1,5 мг) також здійснювали в дослідницькому центрі. Решту ін'єкцій добровольці самостійно здійснювали вдома.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо до семаглутиду, розчин для п/ш ін'єкцій, в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290 по 1,5 мл (номера серії: CV40231 та DV40008). Плацебо до семаглутиду вводили підшкірно, один раз на тиждень, дозою, еквівалентною дозі семаглутиду, режим збільшення дози плацебо відповідав режиму збільшення дози семаглутиду. Моксифлоксацин (Авелокс®) 400 мг таблетки для прийому всередину (номер серії: BXA4VUD та BXFP9F1). Плацебо до моксифлоксацину, таблетки для перорального прийому (номер серії C1110027). Добровольці отримували одну дозу моксифлоксацину/плацебо до моксифлоксацину, перорально, для перевірки чутливості методики оцінки значення QT, під час візитів 2 та 11.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<input type="checkbox"/> Реєстрація ЕКГ параметрів в період 0–48 годин після отримання четвертої дози семаглутиду/плацебо до семаглутиду дозою 0,5, 1,0 та 1,5 мг. <input type="checkbox"/> Реєстрація ЕКГ параметрів в період 0–24 годин після отримання однієї дози моксифлоксацину/плацебо до моксифлоксацину. <input type="checkbox"/> Концентрацію семаглутиду в плазмі крові вимірювали під час паралельного 48-годинного ЕКГ моніторингу після отримання четвертої дози семаглутиду дозою 0,25, 0,5, 1,0 та 1,5 мг.
17. Критерії оцінки безпеки	Кінцеві показники оцінки безпеки <input type="checkbox"/> Частота побічних реакцій (ПР) за період від до введення препарату і до завершення періоду подальшого спостереження (5-7 тижнів після останнього введення досліджуваного препарату).
18. Статистичні методи	<b>Визначення об'єму вибірки</b> Об'єм вибірки був розрахований таким чином, аби він забезпечував 80 % загальну статистичну силу для підтвердження того, що усі верхні межі стандартного одностороннього 95 % ДІ одинадцятьох порівнянь показників після введення семаглутиду дозою 1,5 мг та плацебо до семаглутиду протягом перших 48 годин після введення семаглутиду/плацебо до семаглутиду, були нижчими 10 мсек Статистична сила на рівні 80 % була забезпечена припущенням, що кожний з ДІ був незалежним, тобто, що об'єм вибірки задовольняє умові, що верхня межа кожного ДІ є нижчою 10 мсек з силою $(0,80)^{1/11} = 0,98$ . Об'єм вибірки, ґрунтований на 80 % загальній силі, стандартне відхилення 11 мсек, істинна не спостережена різниця при введенні семаглутиду та плацебо до семаглутиду, що дорівнює 3 мсек,

розглядалися, як достатні для оцінки за первинним критерієм. Розрахований об'єм вибірки також був класифікований, як достатній, оскільки різниця при введенні семаглутиду та плацебо до семаглутиду, як очікували, є нижчою за 3 мсек. На додаток, за умови, що по 69 добровольців в кожній з груп завершать участь в дослідженні, істинна не спостережена різниця 2 мсек. забезпечить щонайменше 90 % статистичну силу в цьому дослідженні.

На підставі вищеописаних розрахунків та аби мати однакову кількість добровольців, рандомізованих за гніздовим перехресним методом, в кожній з груп, загальна кількість рандомізованих добровольців повинна була становити 168 осіб (140 добровольців, що завершать участь в дослідженні, відсів приблизно 16 %).

#### **Визначення набору даних для аналізу**

□ **Повний набір даних для аналізу:** дані усіх рандомізованих добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольці, дані яких були включені до повного набору даних для аналізу, були класифіковані як такі, що «отримали препарат».

□ **Набір даних для оцінки безпеки:** дані усіх добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольці, дані яких були включені до цього набору даних для аналізу, були класифіковані як такі, що «отримали препарат».

#### **Опис статистичного аналізу**

##### **Первинний кінцевий параметр:**

□ *QTcI, за результатами ЕКГ обстежень, проведених в 11 часових точках в період 0–48 годин після введення четвертої дози семаглутиду/плацебо до семаглутиду, дозою 1,5 мг*

Дані за первинним кінцевим параметром аналізували з використанням змішаної моделі для повторних вимірювань та відповідних за часом показників QTcI, визначених в 11 часових точках, як залежних змінних. До моделі були включені препарат (семаглутид по 1,5 мг чи плацебо), як фіксовані фактори, а показники QTcI, визначені до введення препарату, – як коваріати, із застосуванням неструктурованої коваріантної матриці. На додаток, фактор препарату та коваріати були згруповані за часовою точкою отримання зразків. З використанням моделі було проведено 11 односторонніх тестів з 5 % рівнем вірогідності за нульовою гіпотезою, згідно з якою розрахункова середня різниця значень QTcI при введенні семаглутиду, по 1,5 мг, та плацебо перевищувала 10 мсек, розрахункова середня різниця при введенні семаглутиду та плацебо до семаглутиду наведена з одностороннім 95 % ДІ (для повноти даних наведений також і двосторонній 90 % ДІ).

Умови первинного кінцевого критерію вважали задоволеними, якщо усі 11 р- рівнів були статистично вірогідними (тобто, < 5 %), тобто, верхні межі 11 односторонніх 95 % ДІ (або, що є еквівалентом, верхні межі двосторонніх 90 % ДІ) були нижчими 10 мсек.

##### **Головні вторинні кінцеві параметри:**

□ *QTcI, за результатами ЕКГ обстежень, проведених в двох з вісьмох часових точок в період 0–24 годин після одноразового прийому моксифлоксацину/плацебо до моксифлоксацину.*

Були проаналізовані дані за кінцевим параметром, для перевірки чутливості оцінки QT, а саме, вісім відповідних за часом результатів вимірювання QTcI, отриманих протягом 24 годин після прийому моксифлоксацину/плацебо до моксифлоксацину, під час візитів 2 та 11. Дані, отримані в дві часові точки, через 3 та 6 годин після прийому, розглядали, як підтверджувальні. Для цієї оцінки використовували лише вимірювання, проведені в двох групах отримання плацебо до семаглутиду (група 2А та група 2Б). Середню різницю показників QTcI при отриманні моксифлоксацину та плацебо до моксифлоксацину, в кожній з часових точок, розраховували методом дисперсійного аналізу (ANOVA), з урахуванням препарату (моксифлоксацин чи плацебо до моксифлоксацину), періоду (візит 2 чи 11) та добровольця в якості фіксованих ефектів та значення QTcI, визначено до прийому препарату – в якості коваріати. Чутливість методики визначення QT була підтверджена, якщо нижня межа 95 % ДІ розрахованої різниці QTcI при прийомі моксифлоксацину та плацебо перевищувала 5 мсек принаймні в одній з двох підтверджувальних часових точок. Це відповідає використанню поправки Бонфероні для множинних порівнянь.

#### **Інші вторинні кінцеві параметри**

□ *Частота серцевих скорочень та значення PR інтервалу, за результатами ЕКГ обстежень, проведених в 11 часових точках в період 0–48 годин після введення четвертої дози семаглутиду/плацебо до семаглутиду, дозами 0,5, 1,0 та 1,5 мг.*

Дані щодо частоти серцевих скорочень та значення PR інтервалу аналізували окремо, з використанням такої ж моделі, що і для аналізу даних за первинною кінцевою точкою.

Результаті наведені, як найменші середні квадрати з відповідними двосторонніми 90 % ДІ, та середня розрахована різниця при отриманні препарату/плацебо частоти серцевих скорочень та значення PR інтервалу, в кожній з часових точок, з відповідним двостороннім 90 % ДІ.

□ *Зв'язок експозиція - відповідь*

Був проведений пошуковий аналіз коригованих за показниками, отриманими до введення препарату, значень QTcI після досягнення динамічної рівноваги, при отриманні семаглутиду дозою 0,5 мг, 1,0 мг та 1,5 мг, а також відповідних даних щодо концентрації семаглутиду в крові. Одинадцять вимірювань QTcI, проведених протягом 48 годин після отримання семаглутиду дозою 0,5 мг, 1,0 мг та 1,5 мг, та після досягнення динамічної рівноваги, були скориговані за показниками при отриманні плацебо шляхом віднімання відповідних за часом середніх значень QTcI, розрахованих за даними добровольців з групи отримання плацебо до семаглутиду. Зв'язок концентрація – відповідь аналізували з використанням лінійної змішаної моделі, з урахуванням показників QTcI мінус значення при отриманні плацебо в якості залежної змінної, логарифмічно трансформованих значень концентрації семаглутиду в плазмі крові та вихідних значень QTcI – в якості коваріати, а добровольців – в якості рандомного ефекту. Для цього аналізу були використані лише дані, отримані в групі семаглутиду (група 1). Був проведений аналіз графічних даних, якщо

	<p>дані щодо концентрації семаглутиду в плазмі крові надавались логарифмічній трансформації до проведення аналізу, або якщо інші функціональні форми, відмінні від лінійних, краще описували зв'язок між концентрацією та показниками QTcI.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Пропорційність дози</b></p> <p>Для оцінки пропорційності дозам семаглутиду дані за кінцевими показниками, <math>AUC_{0-168h,sema,SS}</math>, <math>AUC_{0-48h,sema,SS}</math> та <math>C_{max,sema,SS}</math> (після четвертого введення семаглутиду дозою 0,25, 0,5, 1,0 та 1,5 мг) були логарифмічно трансформовані, аналіз за кожною з кінцевих точок був проведений з використанням лінійної змішаної моделі та логарифмічно трансформованих даних щодо дози в якості фіксованого ефекту, а добровольця – в якості випадкового ефекту. Наведене розраховане значення <math>2\beta</math> (де <math>\beta</math> є кутом нахилу графіку логарифмічно трансформованих даних щодо дози), з відповідним 95 % ДІ. Значення <math>2\beta</math> показує, як змінюються кінцеві точки (<math>AUC_{0-168h,sema,SS}</math>, <math>AUC_{0-48h,sema,SS}</math> чи <math>C_{max,sema,SS}</math>), якщо доза була збільшена вдвічі, значення <math>2\beta</math>, що дорівнює 2, свідчить про те, що значення кінцевої точки є пропорційним дозі.</p> <p><b>Кінцеві показники безпеки</b></p> <p><input type="checkbox"/> Дані щодо частоти ПР аналізували методами описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>До наборів даних для аналізу були включені дані 166 здорових добровольців (67 жінок, 99 чоловіків), середній вік 38,2 роки, середня маса тіла 77,3 кг, середнє значення ІМТ 25,1 кг/м<sup>2</sup>. Більшість добровольців були білими (96,4 %), не латиноамериканцями (98,8 %). Жоден з добровольців не був курцем на час участі в дослідженні.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Первинний кінцевий параметр:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Неприйнятне збільшення тривалості інтервалу QTcI після досягнення стану динамічної рівноваги при введенні семаглутиду дозою 1,5 мг було відсутнє.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Верхні межі 11 двосторонніх 90 % ДІ розрахованої середньої різниці при отриманні препарату/плацебо були нижчими за 10 мсек.</li> <li>- Було виявлене скорочення тривалості інтервалу QTcI</li> <li>- Розраховані значення середньої різниці скоригованого за вихідними показниками значення QTcI при отриманні добровольцями семаглутиду та плацебо варіювали в межах -6,56 мсек [-10,14; -2,98]<sub>90%ДІ</sub> – -3,16 мсек [-6,62; 0,29]<sub>90%ДІ</sub></li> </ul> <p><b>Вторинні кінцеві параметри:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Чутливість методики визначення QT було продемонстровано після прийому однієї дози моксифлоксацину, 400 мг</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Нижні границі 95 % ДІ розрахованих середніх значень різниці при отриманні препарату/плацебо перевищували 5 мсек в обидві підтверджувальні часові точки</li> <li>- Розрахована середня різниця через 3 та 6 годин після прийому моксифлоксацину та плацебо до моксифлоксацину становила 12,29 мсек. [10,97; 13,61]<sub>95%ДІ</sub> та 8,87 мсек [7,12; 10,61]<sub>95%ДІ</sub>, відповідно.</li> </ul> <p><b>Інші вторинні параметри:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Введення семаглутиду усіма дозами асоціювалось зі зростанням частоти серцевих скорочень</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Розраховані середні значення різниці скоригованих за значеннями частоти серцевих скорочень, визначеними до введення препарату, при</li> </ul>

	<p>отриманні добровольцями семаглутиду та плацебо становили:</p> <p>Семаглутид, по 0,5 мг: від 5,25 ударів на хвилину [3,32; 7,18]<sub>90% CI</sub> до 8,48 ударів на хвилину [6,87; 10,09]<sub>90% CI</sub></p> <p>Семаглутид, по 1,0 мг: від 6,74 ударів на хвилину [4,87; 8,62]<sub>90% CI</sub> до 9,66 ударів на хвилину [8,04; 11,29]<sub>90% CI</sub></p> <p>Семаглутид, по 1,5 мг: від 7,66 ударів на хвилину [5,52; 9,80]<sub>90% CI</sub> до 11,10 ударів на хвилину [9,58; 12,62]<sub>90% CI</sub></p> <p><input type="checkbox"/> Введення семаглутиду усіма дозами асоціювалось зі збільшенням інтервалу PR</p> <p>- Розраховані середні значення різниці скоригованих за вихідними показниками значень інтервалу PR при отриманні добровольцями семаглутиду та плацебо становили:</p> <p>Семаглутид, по 0,5 мг: від 6,11 мсек. [1,98; 10,23]<sub>90% CI</sub> до 10,72 мсек. [6,25; 15,20]<sub>90% CI</sub></p> <p>Семаглутид, по 1,0 мг: від 3,53 мсек. [-1,08; 8,15]<sub>90% CI</sub> до 9,22 мсек. [4,96; 13,47]<sub>90% CI</sub></p> <p>Семаглутид, по 1,5 мг: від 4,56 мсек. [0,65; 8,46]<sub>90% CI</sub> до 10,02 мсек. [6,15; 13,89]<sub>90% CI</sub></p> <p><input type="checkbox"/> Відсутні свідчення залежності QTcI інтервалів від дози скоригованих за показниками, отриманими до введення препарату та за показниками при отриманні плацебо, від концентрації семаглутиду</p> <p>- Оцінка куту нахилу: 0,43 [-0,03; 0,89]<sub>95% CI</sub></p> <p><input type="checkbox"/> Збільшення значень AUC<sub>0-48h,sema,SS</sub> та C<sub>max,sema,SS</sub> при збільшенні дози було пропорційним дозі</p> <p>- Щодо значень AUC<sub>0-168h,sema,SS</sub> було виявлене статистично вірогідне відхилення від пропорційності дозі. Однак, при очікуваному подвоєнні постійної 2,02 [2,00; 2,04]<sub>95% CI</sub> таке відхилення не є клінічно значущим.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><input type="checkbox"/> Для дослідженої популяції здорових добровольців нові проблеми безпеки, асоційовані з п/ш введенням семаглутиду дозами до 1,5 мг, ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> ПР:</p> <p>- Смерті добровольців в цьому дослідженні були відсутні.</p> <p>- Про одну серйозну ПР (термін переважного вжитку «перелом ключиці») повідомив один доброволець з групи семаглутиду.</p> <p>- Двох добровольців, які отримували семаглутид, та чотирьох добровольців, що отримували плацебо, було відсторонено від подальшої участі в дослідженні внаслідок ПР.</p> <p>- Про 559 ПР повідомили добровольці, що отримували семаглутид, та про 213 ПР повідомили добровольці, що отримували плацебо.</p> <p>- Кількість добровольців, які повідомили про ПР, була порівняною при отриманні семаглутиду та плацебо; 83,1 % та 78,3 % добровольців в групах семаглутиду та плацебо, відповідно.</p> <p>- Найчастішими повідомленими ПР були реакції з боку шлунково-кишкового тракту (56,6 % та 33,7 % добровольців, які отримували семаглутид та плацебо, відповідно):</p> <p>- «Нудота»: 45,8 % та 18,1 % добровольців, які отримували семаглутид та плацебо, відповідно.</p> <p>- «Блювання»: 14,5 % та 2,4 % добровольців, які отримували семаглутид та плацебо, відповідно.</p>

	<p>- «Діарея»: 14,5 % та 12,0 % добровольців, які отримували семаглутид та плацебо, відповідно.</p> <p>- Переважно більша кількість ПР були низького та середнього ступеня тяжкості.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p><input type="checkbox"/> В дослідженні отримані негативні результати визначення TQT/QTc; введення семаглутиду не призвело до неприйняттого зростання періоду реполяризації серця в порівнянні з показниками при введенні плацебо</p> <p><input type="checkbox"/> Була підтверджена чутливість методики оцінки інтервалу QT; було продемонстровано збільшення періоду реполяризації серця при прийомі моксифлоксацину в порівнянні з показниками при введенні плацебо</p> <p><input type="checkbox"/> Частота серцевих скорочень збільшувалась при введенні семаглутиду усіма дозами в порівнянні з показниками при введенні плацебо</p> <p><input type="checkbox"/> Інтервал PR збільшувався при введенні семаглутиду усіма дозами в порівнянні з показниками при введенні плацебо</p> <p><input type="checkbox"/> Зміна інтервалів QTcI представляються незалежними від концентрації семаглутиду</p> <p><input type="checkbox"/> Збільшення показників експозиції (AUCs та C<sub>max</sub>) при збільшенні дози було пропорційним дозі</p> <p><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки чи переносимості семаглутиду виявлені не були</p>

Заявник  
(власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний директор

Мороз Владислав Вадимович



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 №8**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, одноцентрове, подвійне сліпе, за неповноблочним збалансованим планом дослідження для оцінки еквівалентності аналога ГПП-1, семаглутиду (NNC 0113-0217), при підшкірному введенні здоровим добровольцям чоловічої статі в концентрації по 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл. NN9535-3679
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	6 січня 2009 – 27 квітня 2009
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	В цілому, було проведено скринінг 91 добровольця (заплановано 90), 44 добровольці були рандомізовані (заплановано 42) та отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. П'ять

	<p>(5) добровольців були відсторонені від подальшої участі в дослідженні внаслідок ПР (два добровольці), недотримання правил (два добровольці) та відповідності критеріям не включення (1 доброволець). Тридцять дев'ять (39) добровольців завершили участь в дослідженні (<math>\geq 30</math> заплановано) Дані усіх 44 рандомізованих добровольців були включені до фармакокінетичного аналізу та аналізу безпеки.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна задача:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка біоеквівалентності семаглутиду в трьох концентраціях (1 мг/мл, 3 мг/мл, 10 мг/мл) за показниками <math>AUC_{0-\infty}</math> при введенні здоровим добровольцям чоловічої статі еквімолярними дозами.</li> </ul> <p>Вторинні задачі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Порівняння фармакокінетичних характеристик семаглутиду в трьох концентраціях (1 мг/мл, 3 мг/мл, 10 мг/мл) за показниками <math>AUC_{(0-29days)}</math>, <math>AUC_{last}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>CL/F</math>, <math>Vz/F</math> та <math>\lambda_z</math> при введенні еквімолярними дозами.</li> <li>• Оцінка значення <math>F_{rel}</math> семаглутиду при введенні в трьох концентраціях.</li> <li>• Оцінка безпеки семаглутиду при введенні в трьох концентраціях.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване, одноцентрове, подвійне сліпе, за неповноблоковим збалансованим планом дослідження з підшкірним введенням двох доз семаглутиду здоровим добровольцям чоловічої статі з 7-тижневим періодом виведення між ін'єкціями. Семаглутид в трьох концентраціях (1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл), дозою по 0,8 мг (0,81 для концентрації 3 мг/мл) вводили в формі підшкірної ін'єкції з двома наповненнями у шкірну складку на передній ділянці стегна. В цілому, було заплановано включення в дослідження 42 чоловіків). Кожен з добровольців отримував препарат двома з трьох можливих концентрацій. Добровольці здійснювали по 12 візитів до клініки. Під час першого візиту (скринінг) оцінювали відповідність критеріям включення. Надалі добровольців оформляли для перебування в клініці на час візиту для першого введення (Візит 2). В День 1 Візиту 2 добровольців рандомізували та вводили препарат. Добровольці перебували в клініці до Дня 6. Надалі добровольці відвідували дослідницький центр амбулаторно для здачі зразків для ФК аналізу та оцінки безпеки в Дні 8, 15, 22 та 29 (Візити 3–6) після введення. Після завершення періоду виведення тривалістю 21–28 днів добровольці здійснювали другий візит для введення препарату за перехресною схемою. Друга серія візитів для введення (Візити 7–11) була організована аналогічно першій. Візит для подальшого обстеження був запланований через 0–14 днів після останнього візиту (Візит 11). Загальна тривалість дослідження для індивідуального добровольця становила 17 тижнів. Проведення проміжного аналізу не планували.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Було включено здорових чоловіків після вивчення анамнезу, лікарського обстеження та проведення клінічних лабораторних аналізів під час скринінгу, віком 18–55 років, з масою тіла 80–110 кг, індексом маси тіла 18-27 <math>kg/m^2</math>, вмістом глюкози в плазмі крові натще <math>&lt; 109</math> мг/дл (6,0 ммоль/л).</p>

	<p>Не включали пацієнтів з ознаками будь-якого захворювання, інших істотних розладів чи виявленими клінічно значущими порушеннями, включно з печінковою чи нирковою недостатністю, за оцінкою, наданою дослідником, наявністю в анамнезі панкреатиту, з діагностованою чи підозрюваною алергією на досліджуваний препарат, систолічним артеріальним тиском &gt; 140 мм рт. ст. чи діастолічним артеріальним тиском &gt; 90 мм рт. ст., клінічно значущими аномальними результатами ЕКГ чи з тяжкою крововтратою (&gt; 500 мл) в період двох місяців до введення препарату.</p> <p>На етапі введення відсторонювали добровольців, що займались виснажливими фізичними вправами в період попередніх 48 годин, споживали алкоголь чи напої з вмістом метилксантину, не дотримувались дієти або з будь-якими іншими порушеннями, здатними перешкодити оцінці результату.</p> <p>В період дослідження добровольці були вільні відмовитись від подальшої участі чи бути відсторонені внаслідок порушення протоколу, супутнього захворювання, побічної реакції, неконтрольованої гіпоглікемії чи будь-якої іншої клінічно значущої зміни параметрів безпеки.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Були використані наступні досліджувані препарати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Семаглутид, 0,8 мг (NNC 0113-0217) в формі розчину 1 мг/мл (1,5 мл картриджі), номер серії: VLDP022)</li> <li>- Семаглутид, 0,81 мг (NNC 0113-0217) в формі розчину 3 мг/мл (1,5 мл картриджі), номер серії: VLDP023)</li> <li>- Семаглутид, 0,8 мг (NNC 0113-0217) в формі розчину 10 мг/мл (1,5 мл картриджі), номер серії: VLDP024)</li> </ul> <p>Препарат вводили в формі підшкірної ін'єкції з двома наповненнями у шкірну складку на передній ділянці стегна, для цього використовували систему NordiPen® 15 та голки 30G NordiFine®.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Незастосовне.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Визначали профіль концентрації семаглутиду за оцінками в 22 часові точки за 672 години, результати фармакокінетичного аналізу ґрунтувались на фармакокінетичному профілі семаглутиду.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки ґрунтувалась на побічних реакціях, гіпоглікемічних епізодах, головних показниках життєдіяльності організму, результатах лікарських обстежень, ЕКГ, температура тіла, маса тіла та лабораторних параметрах (вміст глюкози в плазмі крові, клінічний аналіз крові, аналіз сечі, біохімічний аналіз крові та оцінка вмісту кальцитоніну).
18. Статистичні методи	<i>Первинний фармакокінетичний аналіз</i> Первинна задача цього дослідження полягала в перевірці еквівалентності семаглутиду в концентрації 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл, за показником $AUC_{(0-\infty)}$ . Наявні дані усіх добровольців,

	<p>що отримали препарат, були включені в фармакокінетичний аналіз. Значення за первинним кінцевим фармакокінетичним параметром, <math>AUC_{(0-\infty)}</math>, були розраховані за загальною концентрацією семаглутиду в плазмі крові. Два препарати (концентрація А та Б) класифікували, як еквівалентні за показником <math>AUC_{(0-\infty)}</math>, якщо коефіцієнт співвідношення <math>\theta = AUC_{(0-\infty),A} / AUC_{(0-\infty),B}</math> відповідав інтервалу прийнятності 0,8–1,25. Порівняння даних, отриманих при введенні семаглутиду в різній концентрації, здійснювали з використанням лінійної моделі (ANOVA) та логарифмічно трансформованих значень <math>AUC_{(0-\infty)}</math>. До моделі були включені ефекти добровольця, періоду та концентрації. Також була проведена стандартизація за фактичним вмістом лікарської речовини. Аби еквівалентність результатів індивідуальних порівнянь була підтверджена, довірчі інтервали були скориговані за множинністю даних при проведенні трьох порівнянь методом Бонфероні. Отже, 90 % довірчі інтервали, зазвичай застосовувані при перевірці еквівалентності, після стандартизації відповідали 96,67 % довірчим інтервалам.</p> <p><i>Вторинний фармакокінетичний аналіз</i></p> <p>Аналіз за вторинним фармакокінетичним кінцевим параметром, <math>C_{max}</math>, був проведений так саме, як і за первинним фармакокінетичним кінцевим параметром, описаним вище. Коефіцієнт відносної біодоступності, <math>F_{rel}</math>, був розрахований, як <math>AUC_{(0-\infty)}</math>. Інші вторинні кінцеві параметри (<math>t</math>, <math>AUC_{last}</math>, <math>AUC_{\%extra}</math>, <math>AUC_{0-29days}</math>, <math>\lambda_z</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>CL/F</math>, <math>V_z/F</math>) оцінювали методами підсумкової статистики.</p> <p><i>Аналіз безпеки</i></p> <p>Усі кінцеві параметри безпеки оцінювали методами підсумкової статистики. Були складені переліки усіх побічних реакцій у кожного з добровольців, із зазначенням приналежності до системи органів та класів за MedDRA та терміну переважного вжитку за MedDRA. Інформація щодо усіх побічних реакцій в період участі в дослідженні була підсумована з урахуванням концентрації, приналежності до системи органів та класів за MedDRA, терміну переважного вжитку за MedDRA, ступеня тяжкості та причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваним лікарським препаратом. До описової статистики були включені дані щодо кількості та відсотку добровольців, у яких виникали побічні реакції, та кількості реакцій. Дані щодо результатів клінічних лабораторних аналізів (клінічний та біохімічний аналіз крові, вміст глюкози та кальцитоніну в плазмі крові натще), гіпоглікемічних явищ, головних показників життєдіяльності організму, лікарських обстежень, ЕКГ, температури тіла та маси тіла були підсумовані за концентрацією та/або часом отримання зразка методами описової статистики. Усі лабораторні значення, що не відповідали діапазону норми, були включені в переліки із зазначенням добровольця та часу отримання зразка.</p>
19. Демографічні показники	З 44 добровольців, що отримували лікарський препарат 43 були білими та один метисом, середній вік добровольців становив 40 років (діапазон 23–54 роки), Середній зріст становив 1,84 м

досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	(діапазон 1,74-1,99 м), середня маса тіла добровольців становила 85,7 кг (діапазон 80,2-103,2 кг), та ІМТ – 25,3 кг/м <sup>2</sup> (діапазон 22,3-27,0 кг/м <sup>2</sup> ).
20. Результати ефективності	<p>Первинні та вторинні задачі цього дослідження полягали в оцінці фармакокінетичних характеристик. Були отримані наступні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Була продемонстрована еквівалентність за первинним кінцевим параметром, AUC<sub>0-∞</sub>, семаглутиду в концентрації 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл. Розраховані коефіцієнти співвідношення відповідних ДІ становили: <ul style="list-style-type: none"> <li>o 1 мг/мл в порівнянні з 3 мг/мл : 1,00 (ДІ: [0,86; 1,16])</li> <li>o 1 мг/мл в порівнянні з 10 мг/мл : 1,00 (ДІ: [0,86; 1,17])</li> <li>o 3 мг/мл в порівнянні з 10 мг/мл : 1,00 (ДІ: [0,86; 1,16]).</li> </ul> </li> <li>• За вторинним кінцевим параметром, C<sub>max</sub>, еквівалентність була продемонстрована для семаглутиду в концентрації 1 мг/мл та 3 мг/мл та 3 мг/мл і 10 мг/мл, але не для семаглутиду в концентрації 1 мг/мл та 10 мг/мл. Розраховані коефіцієнти співвідношення відповідних ДІ становили: <ul style="list-style-type: none"> <li>o 1 мг/мл в порівнянні з 3 мг/мл : 0,93 (ДІ: [0,80; 1,10])</li> <li>o 1 мг/мл в порівнянні з 10 мг/мл : 0,88 (ДІ: [0,75; 1,03])</li> <li>o 3 мг/мл в порівнянні з 10 мг/мл : 0,94 (ДІ: [0,80; 1,11]).</li> </ul> </li> <li>• Час до досягнення максимальної концентрації (t<sub>max</sub>) досягався раніше при збільшенні концентрації семаглутиду (63 год при концентрації 1 мг/мл, 48 год при концентрації 3 мг/мл та 30 год при концентрації 10 мг/мл).</li> <li>• Кінцеві параметри t(h), AUC<sub>last</sub>, AUC<sub>%extra</sub>, AUC<sub>0-29</sub>, λ<sub>z</sub>, t<sub>1/2</sub>, CL/F та V<sub>d</sub>/F були порівняними при введенні семаглутиду в концентрації 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл.</li> <li>• Біодоступність (F<sub>rel</sub>) була подібною при введенні усіх трьох досліджених препаратів семаглутиду: <ul style="list-style-type: none"> <li>o 1 мг/мл в порівнянні з 3 мг/мл : середній коефіцієнт 1,10 (СВ: 0,30)</li> <li>o 1 мг/мл в порівнянні з 10 мг/мл : середній коефіцієнт 1,06 (СВ: 0,39)</li> <li>o 3 мг/мл в порівнянні з 10 мг/мл : середній коефіцієнт 1,01 (СВ: 0,26),</li> </ul> </li> <li>• Аналіз чутливості за значеннями AUC<sub>0-∞</sub>, до якого були включені також екстрапольовані значення AUC &gt; 20 % від загального значення AUC, повністю підтвердив результати первинного аналізу еквівалентності: <ul style="list-style-type: none"> <li>o 1 мг/мл в порівнянні з 3 мг/мл : 1,01 (ДІ: [0,85; 1,20])</li> <li>o 1 мг/мл в порівнянні з 10 мг/мл : 0,99 (ДІ: [0,83; 1,18])</li> <li>o 3 мг/мл в порівнянні з 10 мг/мл : 0,98 (ДІ: [0,82; 1,17]),</li> </ul> </li> </ul>
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В цілому, про 281 побічну реакцію повідомили 44 добровольці протягом дослідження. В цілому, 277 побічних реакцій було класифіковано, як ПР в період участі в дослідженні, чотири реакції були класифіковані, не як ПР в період участі в дослідженні.</li> <li>• Про ПР в період участі в дослідженні повідомили 85,7 %, 96,4 % та 85,2 % добровольців з груп отримання семаглутиду концентрацією 1, 3, 10 мг/л, відповідно. Найчастішими ПР в період участі в дослідженні, що мали можливий чи ймовірний</li> </ul>

	<p>причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом, були порушення з боку шлунково-кишкового тракту: здуття черева (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 %). Іншими частими ПР в період участі в дослідженні були зниження апетиту (42,9–66,7 %) та головний біль (17,9–25,9 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• З 277 ПР в період участі в дослідженні 223 (приблизно 80 %) були класифіковані як такі, що мають можливий чи ймовірний причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом.</li> <li>• Одна (1) ПР в період участі в дослідженні була тяжкою (11 епізодів блювання, причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом можливий), решта реакцій були низького чи середнього ступеня тяжкості, вони були однаково розподілені між групами отримання препарату трьома різними концентраціями.</li> <li>• MESIs (медичні явища особливого інтересу), СПР та випадки смерті в дослідженні були відсутні.</li> <li>• Два добровольці були відсторонені від подальшої участі в дослідженні внаслідок побічних реакцій – збільшення вмісту печінкових ферментів та блювання.</li> <li>• Епізоди гіпоглікемії та реакції на ділянці ін'єкції в дослідженні були відсутні.</li> <li>• Два (2) випадки клінічно значущої зміни результатів лабораторних аналізів (збільшення вмісту печінкових ферментів) були зареєстровані у двох добровольців дослідження. Одна була класифікована, як ПР в період участі в дослідженні, інша – не як ПР в період участі в дослідженні. Обидві реакції були тимчасовими, однак, добровольці були відсторонені від подальшої участі в дослідженні. Клінічно значущі аномалії результатів ЕКГ чи головних показників життєдіяльності організму у добровольців дослідження виявлені не були.</li> <li>• Вміст креатинкінази знижувався після введення препарату, втім зростали ближче до завершення дослідження та нормалізувався на етапі подальшого обстеження.</li> <li>• Було виявлене незначне збільшення вмісту кальцитоніну, втім усі значення не виходили за межі діапазону норми.</li> <li>• Середнє зниження маси тіла за період з Візиту 7 до Візиту 12 (завершення періоду введення), 1,0–2,1 кг, було відмічене при введенні усіх трьох досліджуваних препаратів. Зниження маси тіла було найбільшим при введенні семаглутиду концентрацією 10 мг/мл.</li> <li>• Семаглутид концентрацією 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл однаково добре переносився, проблеми безпеки виявлені не були.</li> </ul>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результатами цього дослідження, проведеного з включенням здорових добровольців, було продемонстровано:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Еквівалентність препаратів семаглутиду концентрацією 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл була продемонстрована за первинним кінцевим параметром, <math>AUC_{0-\infty}</math></li> <li>• Еквівалентність була продемонстрована і за значеннями <math>St_{ax}</math> при введенні семаглутиду концентрацією 1 мг/мл та 3 мг/мл і 3</li> </ul>

	<p>мг/мл та 10 мг/мл, але не 1 мг/мл та 10 мг/мл</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Час до досягнення максимальної концентрації (<math>t_{max}</math>) досягався раніше при збільшенні концентрації семаглутиду, втім була відсутня різниця при введенні семаглутид концентрацією 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл за фармакокінетичними параметрами <math>t</math>, <math>AUC_{last}</math>, <math>AUC_{\%extra}</math>, <math>AUC_{0-29}</math>, <math>\lambda_z</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>CL/F</math> та <math>V_z/F</math></li> <li>• Значення <math>F_{rel}</math> було близьким до одиниці для усіх трьох порівнянь (семаглутид 1 мг/мл в порівнянні з 3 мг/мл, 3 мг/мл в порівнянні з 10 мг/мл та 1 мг/мл в порівнянні з 10 мг/мл).</li> <li>• Проблеми безпеки при одноразовому введенні семаглутиду концентрацією 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл виявлені не були.</li> </ul>
--	--

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 № 9**

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, одноцентрове, подвійне сліпе, перехресне дослідження для оцінки впливу семаглутиду на контррегулювання гіпоглікемії в порівнянні з плацебо у добровольців з цукровим діабетом 2 типу (Д2Т) Коротка назва: дослідження для оцінки впливу семаглутиду на контррегулювання гіпоглікемії в порівнянні з плацебо у добровольців з Д2Т NN9535-3684
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	Дата початку: 21 травня 2014 Дата завершення: 20 травня 2015

випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія
9. Кількість досліджуваних	В цілому, було заплановане включення 38 добровольців. В цьому дослідженні 38 добровольців були рандомізовані та отримували досліджуваний препарат. Три (3) добровольці були відсторонені від подальшої участі в дослідженні (два добровольці внаслідок побічних реакцій [ПР] та один – через недотримання вимог протоколу), 35 добровольців завершили участь в дослідженні. Дані усіх добровольців, що отримували препарат, були включені набір даних з безпеки, дані одного добровольця не були включені до повного набору даних для аналізу (детальна інформація наведена в розділі з описом методів статистичного аналізу).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна задача: <input type="checkbox"/> Оцінка впливу семаглутиду, в порівнянні з плацебо, на відповідь глюкозону при епізодах гіпоглікемії у добровольців з Д2Т. Вторинні задачі: <input type="checkbox"/> Оцінка впливу семаглутиду, в порівнянні з плацебо, у добровольців з Д2Т на: - відповідь інших контррегуляторних гормонів та на головні показники життєдіяльності організму при епізодах гіпоглікемії; - когнітивні функції, оцінку симптомів гіпоглікемії та здатність розпізнавати гіпоглікемію при епізодах гіпоглікемії; - чутливість до інсуліну при епізодах гіпоглікемії; - нормалізація після гіпоглікемії. <input type="checkbox"/> Оцінка фармакокінетичного профілю семаглутиду, після досягнення динамічної рівноваги у добровольців з Д2Т. <input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості семаглутиду при введенні добровольцям з Д2Т.
11. Дизайн клінічного випробування	Було проведене рандомізоване, одноцентрове, подвійне сліпе, перехресне дослідження для оцінки впливу семаглутиду на контррегулювання гіпоглікемії, в порівнянні з плацебо, у добровольців чоловічої та жіночої статі з Д2Т. В період дослідження добровольці повинні були здійснити, в цілому, 25 візитів до дослідницького центра; після скринінгу (візит 1) добровольці були рандомізовані (візит 2; через 7–28 днів після візиту 1) для участі в дослідженні в два періоди (візити 2–13 [період терапії 1]/візити 14–25 [період терапії 2]; тривалість кожного періоду становила 17 тижнів), періоди були розділені етапом виведення раніше отриманого препарату тривалістю 1–3 тижні (між візитами 13 та 14), перед візитом на етапі подальшого спостереження (візит 25; також і останній візит в період терапії 2). Загальна тривалість дослідження для кожного індивідуального добровольця, від етапу скринінгу до етапу подальшого спостереження становила 36–41 тиждень. В період участі в дослідженні добровольці продовжували отримувати метформін стабільною дозою (був класифікований, як фоновий препарат). Два періоди терапії склались з 12 тижнів введення один раз на тиждень

	<p>семаглутиду або плацебо. Після завершення кожного з періодів терапії добровольці по чотири дні перебували в дослідницькому центрі (візити 5 та 17) для проведення проб з фіксацією гіпоглікемії. На початку перебування в стаціонарі добровольці отримували останню дозу (13 дозу) семаглутиду/плацебо.</p> <p>Приблизно через 48 годин після введення останньої дози, приблизно в очікуваний час досягнення максимальної концентрації (<math>C_{max}</math>) семаглутиду проводили проби з фіксацією гіпоглікемії. В кожний з днів оцінки гіпоглікемічної відповіді проводили проби з фіксацією гіпоглікемії при досягненні кожного з цільових рівнів глюкози в плазмі крові, 5,5, 3,5 та 2,5 ммоль/л (100, 63 та 45 мг/дл), протягом 30 хвилин та після нормалізації (вміст глюкози в плазмі крові <math>\geq 4,0</math> ммоль/л [72 мг/дл]), після того, як гіпоглікемія минала.</p> <p>Протягом двох періодів терапії брали зразки в період мінімальної концентрації семаглутиду під час візитів для підвищення дози (візити 2–4 та 14–16; для оцінки дотримання терапевтичного режиму, інформація щодо графіку збільшення дози наведена нижче), а також протягом п'яти тижнів після введення останньої дози семаглутиду/плацебо (візити 5–13 та 17–25, для оцінки фармакокінетичного профілю семаглутиду).</p>
12. Основні критерії включення	<p><input type="checkbox"/> Добровольці, у яких був діагностований Д2Т, які отримували метформін, ізолювано, стабільним режимом дозування, протягом 90 днів до скринінгу. Стабільний режим дозування визначений, як відсутність зміни дози.</p> <p><input type="checkbox"/> Чоловіки чи жінки віком 18–64 роки (включно) на час підписання документа про поінформовану згоду.</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла 20,0–35,0 кг/м<sup>2</sup> (включно).</p> <p><input type="checkbox"/> Вміст HbA<sub>1c</sub> 6,5–10,0 % (включно).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид, 1,34 мг/мл, розчин для ін'єкцій, в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290 по 1,5 мл (номер серії: CV40201).</p> <p>Семаглутид вводили підшкірно, один раз на тиждень. Семаглутид вводили підтримувальною дозою 1,0 мг, з подальшим збільшенням дози кожні чотири тижні на 0,25 та 0,5 мг.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо, розчин для ін'єкцій, в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290 по 1,5 мл (номер серії: CV40231). Плацебо вводили підшкірно, один раз на тиждень, дозою, еквівалентною дозі семаглутиду. Режим збільшення дози плацебо відповідав режиму збільшення дози семаглутиду.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p><input type="checkbox"/> Концентрація контррегуляторних гормонів (глюкагону, адреналіну, норадреналіну, кортизолу та гормону росту) в плазмі крові</p> <p><input type="checkbox"/> Концентрація С-пептиду в сироватці крові</p> <p><input type="checkbox"/> Швидкість інфузії глюкози</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка симптомів гіпоглікемії. Добровольців просили надати оцінку 11 симптомів за шкалою від 1 (відсутній) до 7 (дуже відчутний). Оцінку надавали симптомам за наступними категоріями:</p> <p>- симптоми з боку автономної нервової системи: потіння, пришвидшене серцебиття, тремор, відчуття голоду</p>

	<p>- симптоми нейроглікопенії: сплутаний стан свідомості, сонливість, порушення поведінки, утруднена мова, порушення координації</p> <p>- загальні симптоми нездужання: головний біль, нудота</p> <p><input type="checkbox"/> Здатність розпізнавати гіпоглікемію. Добровольцям ставили запитання: «Чи ви відчуваєте гіпоглікемію?» (відповідь так/ні).</p> <p><input type="checkbox"/> Перевірка когнітивних функцій. Були проведені три тести когнітивних функцій:</p> <p>- «Тест прокладання шляху» (Trail Making Test), частина Б (реєстрували час, необхідний для виконання завдання)</p> <p>- Тест заміни цифрових символів (реєстрували кількість правильних відповідей)</p> <p>- Час реакції з вибором з чотирьох варіантів (реєстрували кількість правильних відповідей та середній час реакції)</p> <p><input type="checkbox"/> Час після завершення інфузії інсуліну від найнижчого значення до досягнення вмісту глюкози в плазмі крові 4,0 ммоль/л</p> <p><input type="checkbox"/> Концентрація семаглутиду в плазмі крові</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><input type="checkbox"/> Кількість ПР після початку терапії.</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість епізодів гіпоглікемії (поза провокованих для проведення проб з фіксованою гіпоглікемією).</p>
18. Статистичні методи	<p><b>Визначення об'єму вибірки</b></p> <p>Об'єм вибірки в цьому дослідженні не ґрунтувався на розрахунку статистичної сили; замість цього було розраховано очікуваний довірчий інтервал (ДІ) різниці в терапевтичних групах при різній кількості добровольців. Був розрахований інтервал для різної кількості добровольців, що завершили участь в дослідженні, для якого 95 % ДІ різниці в терапевтичних групах відповідатиме принаймні 80 % ймовірності. Було встановлено, що об'єм вибірки, 30 добровольців, що завершать участь в дослідженні, є достатнім для задач цього дослідження.</p> <p><b>Визначення набору даних для аналізу:</b></p> <p>Були визначені наступні набори даних для аналізу:</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Повний набір даних для аналізу:</b></p> <p>- дані усіх добровольців, які були рандомізовані та отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольців враховували при проведенні аналізу як таких, що «отримали лікування». Дані одного (1) добровольця не були включені до повного набору даних для аналізу, оскільки його було включено в дослідження з порушенням одного з критеріїв не включення.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Набір даних для оцінки безпеки:</b></p> <p>- дані усіх добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольців, дані яких були включені до набору даних для оцінки безпеки, враховували як таких, що «отримали лікування». З набору даних для оцінки безпеки не були виключені дані жодного добровольця.</p> <p>Аналіз за фармакодинамічними та фармакокінетичними кінцевими критеріями ґрунтувався на повному наборі даних для аналізу. Аналіз за кінцевими критеріями безпеки ґрунтувався на наборі даних для оцінки безпеки. Коригування через множинність вимірювань не здійснювали.</p> <p><b>Опис статистичного аналізу</b></p> <p><i>Первинний кінцевий параметр</i></p>

Наступний кінцевий параметр ґрунтувався на середньому значенні, розрахованому за результатами трьох вимірювань (через 10, 20 та 30 хвилин) при цільовому вмісті глюкози в плазмі крові при проведенні проб з фіксованою гіпоглікемією, при вмісті 5,5 ммоль/л та найнижчому вмісті (цільове значення 2,5 ммоль/л) через 12 тижнів та 2 дні терапії в кожний з періодів терапії (день 87 та 213):

*Зміна середньої концентрації глюкозону при гіпоглікемії (зміна від цільового вмісту, 5,5 ммоль/л, до найнижчого вмісту [цільове значення 2,5 ммоль/л])*

Дані за первинним кінцевим параметром аналізували з використанням лінійної нормальної моделі, з урахуванням виду терапії (семаглутид чи плацебо), періоду терапії та добровольця в якості фіксованих ефектів. Наведені оцінки різниці в групах семаглутиду та плацебо та відповідні 95 % ДІ. В якості додаткового аналізу даних за первинним кінцевим параметром розраховували також відносну зміну (коефіцієнт) від 5,5 ммоль/л до найнижчого вмісту, для аналізу значення надавали логарифмічній трансформації. Статистична модель була такою ж, як описана вище. З використанням цієї моделі була розрахована різниця в терапевтичних групах, з 95 % ДІ, логарифмічно трансформовані дані були надані зворотній трансформації, і наведені, як коефіцієнти співвідношення.

#### ***Головні вторинні кінцеві параметри***

Наступні кінцеві параметри ґрунтувались на середньому значенні, розрахованому за результатами трьох вимірювань (через 10, 20 та 30 хвилин) при цільовому вмісті глюкози в плазмі крові при проведенні проб з фіксованою гіпоглікемією (при вмісті 5,5 ммоль/л 3,5 ммоль/л та найнижчому вмісті [цільове значення 2,5 ммоль/л], а також при звичайному вмісті глюкози (одно вимірювання напередодні проб з фіксованою гіпоглікемією), через 12 тижнів та 2 дні терапії в кожний з періодів терапії (день 87 та 213):

*Зміна середньої концентрації глюкозону від цільового вмісту, 5,5 ммоль/л, до 3,5 ммоль/л, та від звичайного вмісту глюкози в плазмі крові до цільового вмісту, 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та найнижчого вмісту*

*Зміна середньої концентрації адреналіну, норадреналіну, кортизолу та гормону росту від цільового вмісту, 5,5 ммоль/л, до 3,5 ммоль/л, та до найнижчого вмісту*

Дані за вказаними вище кінцевими критеріями аналізували та наводили в такий саме спосіб, що і дані за первинним кінцевим параметром.

Результати за наступним кінцевим параметром ґрунтуються на даних, отриманих при кожному з цільових вмістів глюкози в плазмі крові при фіксованій гіпоглікемії (цільовий вміст глюкози в плазмі крові 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та найнижчий вміст глюкози в плазмі крові [цільове значення 2,5 ммоль/л], через 12 тижнів та 2 дні терапії в кожний з періодів терапії (день 87 та 213):

*Оцінка симптомів гіпоглікемії при цільовому вмісті 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та найнижчому вмісті*

Дані за цим кінцевим параметром були надані логарифмічній трансформації, проведений аналіз за кожним з параметрів окремо, з використанням лінійної нормальної моделі та урахуванням виду терапії,

періоду терапії та добровольця, як фіксованих ефектів. Наведені оцінки різниці, при отриманні семаглутиду та плацебо, та значення 95 % ДІ.

Наступний кінцевий параметр ґрунтувався на даних, отриманих у фазі нормалізації після гіпоглікемії (від найнижчого вмісту глюкози в плазмі крові до цільового вмісту глюкози в плазмі крові, 4,0 ммоль/л) через 12 тижнів та 2 дні терапії в кожний з періодів терапії (день 87 та 213):

□ *tPG<sub>nadir-4.0</sub> mmol/L, час від завершення інфузії інсуліну, необхідний для підвищення вмісту глюкози в плазмі крові від найнижчого до рівня 4,0 ммоль/л*

Дані за цим кінцевим параметром були надані логарифмічній трансформації, аналіз був проведений в такий саме спосіб, як і даних щодо оцінки симптомів гіпоглікемії; проведення аналізу було заплановано у випадку, якщо вміст глюкози в плазмі крові досягав рівня 4,0 ммоль/л протягом 40 хвилин у достатньо великій кількості добровольців. Модель надавала можливість цензурування залежної змінної. Цензуровані дані за кінцевим параметром (так/ні) аналізували методом логістичної регресії, з урахуванням виду терапії та періоду в якості фіксованих ефектів і добровольців – в якості випадкового ефекту.

#### ***Інші вторинні фармакодинамічні та фармакокінетичні кінцеві параметри***

Наступний кінцевий параметр ґрунтувався на середньому значенні, розрахованому за результатами трьох вимірювань (через 10, 20 та 30 хвилин) при цільовому вмісті глюкози в плазмі крові при проведенні проб з фіксованою гіпоглікемією (5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та найнижчому вмісті [цільове значення 2,5 ммоль/л]) через 12 тижнів та 2 дні терапії в кожний з періодів терапії (день 87 та 213):

□ *Зміна середньої концентрації C-пептиду від цільового вмісту, 5,5 ммоль/л, до 3,5 ммоль/л та найнижчого вмісту*

Дані за цим кінцевим параметром аналізували в такий саме спосіб, що і дані за первинним кінцевим параметром.

Наступні кінцеві параметри ґрунтувались на результатах вимірювань при кожному з цільових вмістів глюкози в плазмі крові при фіксованій гіпоглікемії (5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та найнижчому вмісті [цільове значення 2,5 ммоль/л]) через 12 тижнів та 2 дні терапії в кожний з періодів терапії (день 87 та 213):

□ *AUC<sub>GIR</sub>, площа під кривою GIR при цільовому вмісті, 5,5 ммоль, 3,5 ммоль та найнижчому вмісті (0–20 хвилин)*

Дані за цим кінцевим параметром аналізували методом лінійних трапецій. Аналіз був проведений з використанням даних в оригінальній формі.

□ *Усвідомлення розвитку гіпоглікемії при цільовому вмісті, 5,5 ммоль, 3,5 ммоль та найнижчому вмісті*

Дані за цим кінцевим параметром аналізували методами описової статистики.

□ *Перевірка когнітивних функцій при цільовому вмісті, 5,5 ммоль, 3,5 ммоль та найнижчому вмісті*

- *Час на виконання тесту «на прокладення шляху», частина Б*

- *Оцінка за результатами тесту на заміну цифрових символів*

- *Характеристики за результатами тесту на час реакції при наявності чотирьох варіантів вибору.*

Дані за цими кінцевими критеріями аналізували та були наведені в такий саме спосіб, що і дані за вторинним кінцевим параметром, оцінка симптомів гіпоглікемії.

Наступний кінцевий параметр ґрунтувався на даних, отриманих через 4, 8 та 12 тижнів терапії:

$C_{trough,SS}$ , найнижча концентрація семаглутиду через сім днів після четвертої ін'єкції семаглутиду дозою 0,25 мг, 0,5 мг та 1,0 мг

Наступні кінцеві параметри ґрунтувались на даних, отриманих через 12 тижнів терапії, на кривих концентрація – час, за період 0–840 годин після останньої ін'єкції семаглутиду дозою 1,0 мг:

$AUC_{\tau,sema,SS}$ , площа під кривою концентрації семаглутиду в плазмі крові протягом інтервалу дозування (0–168 годин), після досягнення динамічної рівноваги

Дані за вищезазначеним кінцевим параметром були розраховані стандартними не компартментними методами, з використанням правила лінійних трапецій, на підставі спостережених концентрацій та фактичних часових точок.

$C_{max,sema,SS}$ , максимальна спостережена концентрація семаглутиду в плазмі крові після досягнення динамічної рівноваги

Дані за вищезазначеним кінцевим параметром ґрунтувались на даних щодо максимальних концентрацій семаглутиду за період 0–168 годин.

$t_{max,sema,SS}$ , час до досягнення максимальної спостереженої концентрації семаглутиду в плазмі крові після досягнення динамічної рівноваги

Цей кінцевий параметр відповідає часовій точці, в яку було досягнуто значення  $C_{max,sema,SS}$ . Якщо цей показник не був точно визначений, обирали найменше значення.

$T_{1/2,sema,SS}$ , термінальний період напіввиведення семаглутиду після досягнення динамічної рівноваги

Дані за вищезазначеним кінцевим параметром були розраховані, як  $\log(2)/\lambda_z$ , де значення  $\lambda_z$  розраховували методом логарифмічно-лінійної регресії з використанням кінцевої частини кривої концентрація семаглутиду - час.

#### **Кінцеві параметри безпеки**

Наступні кінцеві параметри оцінювали за період від початкового етапу до етапу подальшого спостереження. Початковий етап був визначений, як візит 2:

Кількість ПР після початку терапії

Кількість гіпоглікемічних епізодів (окрім провокованих для проведення проб при фіксованій гіпоглікемії)

Дані щодо усіх кінцевих параметрів безпеки підсумовували методами описової статистики. Офіційну статистичну гіпотезу не перевіряли.

ПР після початку терапії були визначені, як реакції, які виникли після першого отримання досліджуваного препарату, та не пізніше візиту на етапі подальшого спостереження, або реакція, що виникла до першого отримання досліджуваного препарату, й інтенсивність якої збільшилась в період терапії, але не пізніше візиту на етапі подальшого спостереження.

Гіпоглікемічні епізоди (окрім провокованих для проведення проб при фіксованій гіпоглікемії) були визначені як такі, що виникли після початку терапії, якщо вони починались після першого отримання досліджуваного препарату, та не пізніше візиту на етапі подальшого спостереження.

	<p><b>Зміни, внесені до запланованого статистичного аналізу</b>  <b>До завершення збору бази даних</b>  Були внесені наступні зміни до статистичного аналізу, описаного в плані статистичного аналізу, в порівнянні з протоколом:  <input type="checkbox"/> В протоколі ефект добровольця, врахований в моделі, був помилково вказаний, як випадковий ефект при описі запланованого аналізу. Для приведення у відповідність описів аналізу різних даних ефект був виправлений на фіксований.</p> <p><b>Після завершення збору бази даних</b>  Була внесена зміна до статистичного аналізу щодо AUC<sub>GIR</sub> при цільовому вмісті глюкози в плазмі крові при проведенні проб з фіксованою гіпоглікемією, 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та при найнижчому вмісті глюкози в плазмі крові (цільове значення 2,5 ммоль/л):  <input type="checkbox"/> Значення кожного з кінцевих показників AUC<sub>GIR</sub> надавали логарифмічній трансформації та аналізували в такий саме спосіб, як і дані щодо вмісту глюкагону. Проте, оскільки ряд значень AUC<sub>GIR</sub> дорівнював нулю, при проведенні аналізу використовували не трансформовані дані.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 37 добровольців, дані яких були включені до повного набору даних для аналізу, 25 були чоловіками (68 %), 12 були жінками (32 %). Усі добровольці були білої раси, жоден не був латиноамериканцем. Середній вік добровольців становив 54,2 роки, середнє значення індексу маси тіла становило 29,4 кг/м<sup>2</sup>. Жоден з добровольців не вживав наркотики чи алкоголь.</p> <p>Середня тривалість Д2Т становила 4,5 роки, середнє значення HbA<sub>1c</sub> – 7,7 %, середній вміст глюкози в сироватці крові натще – 9,5 ммоль/л, а середній вміст С-пептиду натще становив 1,2 ммоль/л.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Усі фармакодинамічні параметри, вказані нижче, ґрунтуються на результатах вимірювань після досягнення динамічної рівноваги при введенні семаглутиду/плацебо дозою 1,0 мг.</p> <p><b>Первинний кінцевий параметр:</b>  Розраховані показники абсолютного та відносного збільшення середнього вмісту глюкагону при гіпоглікемії (зміна від цільового рівня, 5,5 ммоль/л до найнижчого (цільове значення 2,5 ммоль/л) в два періоди терапії були наступними:  <input type="checkbox"/> Розраховані показники абсолютного збільшення середнього вмісту глюкагону в два періоди терапії були порівняними:  - ETD (семаглутид - плацебо): 5,2 пг/мл [-7,7; 18,1]<sub>95%дІ</sub>  <input type="checkbox"/> Розраховані показники відносного збільшення середнього вмісту глюкагону у добровольців, які отримували семаглутид, були на 28 % вищими, ніж у добровольців, які отримували плацебо:  - ETR (семаглутид - плацебо): 1,28 [1,04; 1,56]<sub>95%дІ</sub>  - Різниця в терапевтичних групах розрахованого відносного збільшення була зумовлена, в першу чергу, нижчим вмістом глюкагону при рівні 5,5 ммоль/л у добровольців, що отримували семаглутид, ніж у добровольців, які отримували плацебо.</p> <p><b>Вторинні ключові кінцеві параметри:</b>  <b>Глюкагон</b>  Розраховані показники абсолютного та відносного збільшення середнього вмісту глюкагону, в порівнянні з таким при цільовому вмісті глюкози в</p>

плазмі крові, 5,5 ммоль/л, при зниженні вмісту до 3,5 ммоль/л, та при зміні від звичайного вмісту глюкози в плазмі крові до цільового вмісту, 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та до найнижчого (цільове значення 2,5 ммоль/л) в два періоди терапії були наступними:

□ При зниженні вмісту глюкози в плазмі крові з 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л: розраховані показники абсолютного та відносного збільшення середнього вмісту глюкагону в два періоди терапії були порівняними.

- ETD (семаглутид - плацебо): - 8,1 пг/мл [-20,4; 4,2]<sub>95%ДІ</sub>

- ETR (семаглутид - плацебо): 0,93 [0,73; 1,18]<sub>95%ДІ</sub>

□ При зниженні вмісту глюкози в плазмі крові зі звичайного рівня до 5,5 ммоль/л: розраховані показники абсолютного та відносного зниження середнього вмісту глюкагону в два періоди терапії були порівняними.

- ETD (семаглутид - плацебо): 4,4 пг/мл [-3,5; 12,3]<sub>95%ДІ</sub>

- ETR (семаглутид - плацебо): 0,96 [0,77; 1,20]<sub>95%ДІ</sub>

□ При зниженні вмісту глюкози в плазмі крові зі звичайного рівня до 3,5 ммоль/л: розраховані показники абсолютного та відносного збільшення середнього вмісту глюкагону в два періоди терапії були порівняними.

- ETD (семаглутид - плацебо): -2,8 пг/мл [-15,6; 10,0]<sub>95%ДІ</sub>

- ETR (семаглутид - плацебо): 0,91 [0,73; 1,12]<sub>95%ДІ</sub>

□ При зниженні вмісту глюкози в плазмі крові зі звичайного рівня до найнижчого рівня: розраховані показники абсолютного збільшення середнього вмісту глюкагону в два періоди терапії були порівняними.

Розраховане відносне збільшення середнього вмісту глюкагону при зниженні звичайного рівня глюкози в плазмі крові до найнижчого рівня було на 23 % вищим у добровольців, які отримували семаглутид в порівнянні з таким у добровольців, що отримували плацебо;

- ETD (семаглутид - плацебо): 9,6 пг/мл [-4,7; 23,9]<sub>95%ДІ</sub>

- ETR (семаглутид - плацебо): 1,23 [1,01; 1,49]<sub>95%ДІ</sub>

- Різниця в терапевтичних групах розрахованого відносного зростання було зумовлене спостереженням нижчим рівнем глюкагону при звичайному вмісті глюкози в плазмі крові у добровольців, які отримували семаглутид в порівнянні з таким у добровольців, що отримували плацебо.

#### ***Вміст адреналіну, норадреналіну, кортизолу та гормону росту***

Адреналін: розраховані показники абсолютного та відносного збільшення середнього вмісту адреналіну, в порівнянні з таким при цільовому вмісті глюкози в плазмі крові, 5,5 ммоль/л, при зниженні вмісту до 3,5 ммоль/л, та до найнижчого вмісту (цільове значення 2,5 ммоль/л) в два періоди терапії були наступними:

□ При зниженні від цільового вмісту глюкози в плазмі крові, 5,5 ммоль/л, до найнижчого рівня: була виявлена тенденція до нижчого розрахованого абсолютного та відносного збільшення середнього вмісту адреналіну у добровольців, які отримували семаглутид в порівнянні з таким у добровольців, що отримували плацебо. Втім, статистично вірогідна різниця між групами виявлена не була:

- ETD (семаглутид - плацебо): -128,2 пг/мл [-279,0; 22,6]<sub>95%ДІ</sub>

- ETR (семаглутид - плацебо): 0,87 [0,70; 1,08]<sub>95%ДІ</sub>

□ При зниженні вмісту глюкози в плазмі крові з цільового, 5,5 ммоль/л, до 3,5 ммоль/л: розраховані показники абсолютного та відносного збільшення середнього рівня адреналіну були нижчими у добровольців,

	<p>які отримували семаглутид в порівнянні з таким у добровольців, що отримували плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ETD (семаглутид - плацебо): -87,9 пг/мл [-167,8; -7,9]<sub>95%дi</sub></li> <li>- ETR (семаглутид - плацебо): 0,73 [0,55; 0,98]<sub>95%дi</sub></li> </ul> <p>Норадреналін: розраховані показники абсолютного та відносного збільшення середнього вмісту норадреналіну, в порівнянні з таким при цільовому вмісті глюкози в плазмі крові, 5,5 ммоль/л, при зниженні вмісту до 3,5 ммоль/л, та до найнижчого вмісту (цільове значення 2,5 ммоль/л) в два періоди терапії були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ При зниженні від цільового вмісту глюкози в плазмі крові, 5,5 ммоль/л, до найнижчого рівня: розраховане абсолютне збільшення середнього вмісту норадреналіну у добровольців, які отримували семаглутид, було нижчим, ніж у добровольців, що отримували плацебо. Розраховане відносне збільшення середнього вмісту норадреналіну в два періоди терапії було порівняним:</li> <li>- ETD (семаглутид - плацебо): -70,4 пг/мл [-136,8; -4,1]<sub>95%дi</sub></li> <li>- ETR (семаглутид - плацебо): 0,95 [0,84; 1,07]<sub>95%дi</sub></li> <li>- Слід зазначити, що вміст норадреналіну був нижчим при всіх цільових вмістах глюкози в плазмі крові у добровольців, які отримували семаглутид, ніж у добровольців, що отримували плацебо.</li> <li>□ При зниженні вмісту глюкози в плазмі крові з цільового, 5,5 ммоль/л, до 3,5 ммоль/л: розраховані показники абсолютного та відносного збільшення середнього рівня норадреналіну були порівняними в два періоди терапії:</li> <li>- ETD (семаглутид - плацебо): -22,8 пг/мл [-62,4; 16,8]<sub>95%дi</sub></li> <li>- ETR (семаглутид - плацебо): 0,99 [0,91; 1,07]<sub>95%дi</sub></li> </ul> <p>Кортизол: розраховані показники абсолютного та відносного збільшення середнього вмісту кортизолу, в порівнянні з таким при цільовому вмісті глюкози в плазмі крові, 5,5 ммоль/л, при зниженні вмісту до 3,5 ммоль/л, та до найнижчого вмісту (цільове значення 2,5 ммоль/л) в два періоди терапії були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ При зниженні від цільового вмісту глюкози в плазмі крові, 5,5 ммоль/л, до найнижчого рівня: розраховане абсолютне та відносне збільшення середнього вмісту кортизолу у добровольців, які отримували семаглутид, було нижчим, ніж у добровольців, що отримували плацебо:</li> <li>- ETD (семаглутид - плацебо): -47,2 нг/мл [-80,7; -13,7]<sub>95%дi</sub></li> <li>- ETR (семаглутид - плацебо): 0,83 [0,72; 0,95]<sub>95%дi</sub></li> <li>□ При зниженні вмісту глюкози в плазмі крові з цільового, 5,5 ммоль/л, до 3,5 ммоль/л: була виявлена тенденція до нижчих розрахованих показників абсолютного та відносного збільшення середнього рівня кортизолу у добровольців, які отримували семаглутид, ніж у добровольців, що отримували плацебо. Ця різниця досягала рівня статистичної вірогідності лише для показників відносної різниці між терапевтичними групами:</li> <li>- ETD (семаглутид - плацебо): -20,9 нг/мл [-47,9; 6,0]<sub>95%дi</sub></li> <li>- ETR (семаглутид - плацебо): 0,87 [0,76; 1,00]<sub>95%дi</sub></li> </ul> <p>Гормон росту: розраховані показники абсолютного та відносного збільшення середнього вмісту гормону росту, в порівнянні з таким при цільовому вмісті глюкози в плазмі крові, 5,5 ммоль/л, при зниженні вмісту до 3,5 ммоль/л, та до найнижчого вмісту (цільове значення 2,5 ммоль/л) в</p>
--	---

два періоди терапії були наступними:

□ При зниженні від цільового вмісту глюкози в плазмі крові, 5,5 ммоль/л, до найнижчого рівня: була виявлена тенденція до вищого розрахованого абсолютного та відносного збільшення середнього вмісту гормону росту у добровольців, які отримували семаглутид в порівнянні з таким у добровольців, що отримували плацебо. Втім, статистично вірогідна різниця між групами виявлена не була:

- ETD (семаглутид - плацебо): 1,28 нг/мл [-0,14; 2,70]<sub>95%ДІ</sub>

- ETR (семаглутид - плацебо): 1,53 [0,90; 2,59]<sub>95%ДІ</sub>

□ При зниженні вмісту глюкози в плазмі крові з цільового, 5,5 ммоль/л, до 3,5 ммоль/л: була виявлена тенденція до нижчого розрахованого абсолютного та відносного збільшення середнього вмісту гормону росту у добровольців, які отримували семаглутид в порівнянні з таким у добровольців, що отримували плацебо. Втім, статистично вірогідна різниця між групами виявлена не була:

- ETD (семаглутид - плацебо): -0,49 нг/мл [-2,05; 1,06]<sub>95%ДІ</sub>

- ETR (семаглутид - плацебо): 0,75 [0,42; 1,36]<sub>95%ДІ</sub>

#### **Оцінка симптомів гіпоглікемії**

□ Розраховані середні оцінки симптомів гіпоглікемії були порівняними при цільовому вмісті глюкози в плазмі крові, 5,5 ммоль/л, у добровольців, що отримували семаглутид, та добровольців, що отримували плацебо; і на 11–12 % нижчими при цільовому вмісті глюкози в плазмі крові, 3,5 ммоль/л, та при найнижчому рівні (цільове значення 2,5 ммоль/л), у добровольців, що отримували семаглутид та плацебо. ETR (семаглутид - плацебо):

– 0,99 [0,94; 1,03]<sub>95%СІ</sub> (5,5 ммоль/л)

– 0,89 [0,83; 0,95]<sub>95%СІ</sub> (3,5 ммоль/л)

– 0,88 [0,79; 0,98]<sub>95%СІ</sub> (найнижчий рівень)

□ У більшості добровольців, незалежно від виду терапії, не спостерігалось істотного зростання оцінки симптомів гіпоглікемії при цільовому вмісті глюкози в плазмі крові, 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та при найнижчому рівні, зростання було значним у кількох добровольців, найчастіше при найнижчому рівні.

#### **Час після завершення інфузії інсуліну для зростання концентрації глюкози в плазмі крові з найнижчого рівня до 4,0 ммоль/л**

□ Розрахований середній час для зростання рівня вмісту глюкози в плазмі крові 4,0 ммоль/л з найнижчого рівня (цільове значення 2,5 ммоль/л) був порівняним для добровольців, що отримували семаглутид, та добровольців, що отримували плацебо. ETR (семаглутид - плацебо):

– 0,95 [0,89; 1,02]<sub>95%СІ</sub>

□ Приблизно у 50 % добровольців, як при отриманні семаглутиду, так і при отриманні плацебо, не відбулось спонтанне зростання за 40 хвилин після завершення інфузії інсуліну. Розрахований коефіцієнт ризику (семаглутид - плацебо):

– 0,86 [0,29; 2,61]<sub>95%СІ</sub>

#### **Інші вторинні кінцеві параметри:**

##### ***C-пептид***

Розраховані показники абсолютного та відносного зниження середнього вмісту С-пептиду, в порівнянні з таким при цільовому вмісті глюкози в

плазмі крові, 5,5 ммоль/л, при зниженні вмісту до 3,5 ммоль/л, та до найнижчого вмісту (цільове значення 2,5 ммоль/л) в два періоди терапії були наступними:

□ При зниженні від цільового вмісту глюкози в плазмі крові, 5,5 ммоль/л, до найнижчого рівня: розраховане абсолютне та відносне зниження середнього вмісту С-пептиду у добровольців, які отримували семаглутид, було більшим, ніж у добровольців, що отримували плацебо:

- ETD (семаглутид - плацебо): -0,40 нмоль/л [-0,498; -0,31]<sub>95%дІ</sub>

- ETR (семаглутид - плацебо): 0,80 [0,73; 0,87]<sub>95%дІ</sub>

□ При зниженні вмісту глюкози в плазмі крові з цільового, 5,5 ммоль/л, до 3,5 ммоль/л: розраховані показники абсолютного та відносного зниження середнього рівня С-пептиду у добровольців, які отримували семаглутид, було більшим, ніж у добровольців, що отримували плацебо:

- ETD (семаглутид - плацебо): -0,29 нмоль/л [-0,37; -0,22]<sub>95%дІ</sub>

- ETR (семаглутид - плацебо): 0,84 [0,79; 0,90]<sub>95%дІ</sub>

*Площа під кривою швидкості інфузії глюкози*

□ Розраховані середні значення AUC<sub>GIR</sub> були порівняними при цільовому вмісті глюкози в плазмі крові, 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та при найнижчому рівні у добровольців, що отримували семаглутид та плацебо. ETD (семаглутид - плацебо):

- -12,8 мг/кг [-31,9; 6,2]<sub>95%СІ</sub> (5,5 ммоль/л)

- 6,2 мг/кг [-14,9; 27,3]<sub>95%СІ</sub> (3,5 ммоль/л)

- - 1,5 мг/кг [-10,5; 7,5]<sub>95%СІ</sub> (найнижчий рівень)

*Усвідомлення гіпоглікемії*

□ Менша кількість добровольців відповіла «так» на запитання «Чи відчуваєте ви гіпоглікемію?» при отриманні семаглутиду, ніж при отриманні плацебо; 2,9 % в порівнянні з 15,6 % при цільовому вмісті глюкози в плазмі крові, 3,5 ммоль/л, та 32,4 % в порівнянні з 51,4 % при найнижчому рівні.

*Перевірка когнітивних функцій*

Результати перевірки когнітивних функцій були порівняними при усіх цільових рівнях вмісту глюкози в плазмі крові у добровольців при отриманні семаглутиду та плацебо. ETR (семаглутид - плацебо):

□ Тест на прокладення шляху (час на виконання)

- 1,03 [0,95; 1,13]<sub>95%СІ</sub> (5,5 ммоль/л)

- 0,99 [0,89; 1,09]<sub>95%СІ</sub> (3,5 ммоль/л)

- 1,01 [0,90; 1,15]<sub>95%СІ</sub> (найнижчий рівень)

□ Оцінка за результатами тесту на заміну цифрових символів (кількість правильних відповідей)

- 1,01 [0,97; 1,06]<sub>95%СІ</sub> (5,5 ммоль/л)

- 1,00 [0,94; 1,05]<sub>95%СІ</sub> (3,5 ммоль/л)

- 0,98 [0,92; 1,05]<sub>95%СІ</sub> (найнижчий рівень)

□ Час реакції при наявності чотирьох варіантів відповіді (час реакції)

- 0,99 [0,94; 1,03]<sub>95%СІ</sub> (5,5 ммоль/л)

- 0,96 [0,92; 1,01]<sub>95%СІ</sub> (3,5 ммоль/л)

- 0,97 [0,89; 1,06]<sub>95%СІ</sub> (найнижчий рівень)

□ Час реакції при наявності чотирьох варіантів відповіді (кількість правильних відповідей)

- 1,00 [0,99; 1,00]<sub>95%СІ</sub> (5,5 ммоль/л)

	<p>- 1,00 [0,99; 1,00]<sub>95%CI</sub> (3,5 ммоль/л)  - 1,01 [1,00; 1,03]<sub>95%CI</sub> (найнижчий рівень)  <b>Фармакокінетичні характеристики семаглутиду</b>  <input type="checkbox"/> ФК характеристики семаглутиду відповідали очікуваним та підтверджували загальне дотримання режиму введення семаглутиду в період участі в дослідженні; геометричні середній показник експозиції після досягнення динамічної рівноваги (1,0 мг семаглутиду) становив 4811 нмоль*год./л, геометричне середнє значення максимальної концентрації становило 33,3 нмоль/л, медіана часу до досягнення максимальної концентрації становила 60 годин, і геометричне середнє значення періоду напіввиведення становило 150 годин.  <input type="checkbox"/> Найнижчі значення при введенні семаглутиду дозами 0,25 мг, 0,50 мг та 1,0 мг зростали пропорційно дозі; геометричне середнє значення при введенні семаглутиду дозою 0,25 мг: 5,7 нмоль/л, дозою 0,50 мг: 12,1 нмоль/л, дозою 1,0 мг: 22,8 нмоль/л.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><input type="checkbox"/> Для цієї популяції добровольців з Д2Т нові проблеми безпеки, пов'язані із підшкірним введенням семаглутиду, ідентифіковані не були.  <input type="checkbox"/> ПР:  - Повідомлення про випадки смерті в цьому дослідженні були відсутні  - В цьому дослідженні було повідомлено про сім серйозних ПР (СПР) у п'яти добровольців, одну реакцію у одного добровольця при отриманні семаглутиду та шість реакцій у чотирьох добровольців при отриманні плацебо.  - Двох добровольців було відсторонено від участі в дослідженні внаслідок ПР протягом другого періоду терапії, ці добровольці отримували плацебо; одного з цих добровольців внаслідок СПР «рак стравоходу» та одного добровольця внаслідок СПР «антріовентрикулярна блокада другого ступеня тяжкості».  - Про 259 ПР повідомили 35 (92,1 %) добровольців, добровольці при отриманні семаглутиду повідомили про більшу кількість ПР (144 реакції), ніж при отриманні плацебо (115 реакцій).  - Кількість добровольців, у яких спостерігались ПР, була однаковою при отриманні обох видів терапії; 84,2 % при отриманні семаглутиду та 81,1 при отриманні плацебо.  - Найчастішими ПР були реакції з боку шлунково-кишкової системи (61 реакція у 20 [52,6 %] добровольців при отриманні семаглутиду та 26 реакцій у 12 [32,4 %] добровольців при отриманні плацебо):  - Про «нудоту» повідомили 36,8 % добровольців при отриманні семаглутиду та 13,5 % добровольців при отриманні плацебо.  - Про «діарею» повідомили 23,7 % добровольців при отриманні семаглутиду та 18,9 % добровольців при отриманні плацебо.  - Про «блювання» повідомили 13,2 % добровольців при отриманні семаглутиду та 0,0 % добровольців при отриманні плацебо.  - Усі побічні реакції були низького чи середнього ступеня тяжкості, добровольці при отриманні семаглутиду повідомляли про ПР середнього ступеня тяжкості частіше (36 реакцій) частіше, ніж при отриманні плацебо (21 реакція).  <input type="checkbox"/> Гіпоглікемічні епізоди (за винятком провокованих при проведенні проб з фіксованою гіпоглікемією):</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Повідомлення про гіпоглікемічні епізоди при отриманні семаглутиду були відсутні.</li> <li>- При отриманні плацебо спостерігали шість гіпоглікемічних епізодів; два епізоди були симптоматичними, чотири явища були класифіковані, як псевдогіпоглікемія.</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> При гіпоглікемії застосування семаглутиду, в порівнянні з плацебо, в терапії добровольців з Д2Т: <ul style="list-style-type: none"> <li>- не перешкоджало зростанню рівня глюкози</li> <li>- виявлена тенденція до меншого зростання вмісту адреналіну, норадреналіну та кортизолу, зростання вмісту гормону росту залишалось без змін</li> <li>- не перешкоджало залежному від вмісту глюкози в плазмі крові зниженню рівня С-пептиду</li> <li>- значення AUC<sub>GIR</sub> були однаковими, що свідчить про, в цілому, порівняну контррегуляцію</li> <li>- забезпечило, в цілому, нижчі оцінки інтенсивності симптомів гіпоглікемії та усвідомлення гіпоглікемії</li> <li>- призвело до порівняного зниження когнітивних функцій</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Застосування семаглутиду не вплинуло на здатність нормалізації після гіпоглікемії в порівнянні з плацебо</li> <li><input type="checkbox"/> Фармакокінетичні характеристики семаглутиду відповідали очікуваним.</li> <li><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки чи переносимості семаглутиду виявлені не були.</li> </ul>

Заявник  
(власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний директор



(підпис)  
Novo Nordisk

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):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, перехресне дослідження в два періоди для оцінки впливу семаглутиду на потреби в енергії, апетит, метаболізм глюкози та тригліцеридів після їжі та спустошення шлунка у добровольців з ожирінням в порівнянні з показниками при отриманні плацебо. Коротка назва: дослідження для оцінки впливу семаглутиду на потреби в енергії, апетит, метаболізм глюкози та тригліцеридів після їжі та спустошення шлунка добровольців з ожирінням в порівнянні з показниками при отриманні плацебо NN9535-3685
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період	Дата початку: 6 березня 2014

проведення клінічного випробування	Дата завершення: 7 січня 2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Великобританія
9. Кількість досліджуваних	В цілому, була запланована рандомізація 30 добровольців, що страждають на ожиріння. В цілому 30 добровольців були рандомізовані та отримували досліджуваний препарат. Два (2) добровольці були відсторонені від подальшої участі в дослідженні та 28 добровольців завершили участь в дослідженні. Дані усіх добровольців, були включені до повного набору даних для аналізу та до набору даних з безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна задача:</b></p> <input type="checkbox"/> Порівняння впливу семаглутиду та плацебо на споживання енергії при вільному доступі до їжі. <p><b>Вторинні задачі:</b></p> <input type="checkbox"/> Порівняння впливу семаглутиду та плацебо на гомеостатичні та гедоністичні аспекти апетиту та споживання енергії, а також на харчові вподобання <input type="checkbox"/> Порівняння впливу семаглутиду та плацебо на метаболізм глюкози після їжі <input type="checkbox"/> Порівняння впливу семаглутиду та плацебо на спустошення шлунка <input type="checkbox"/> Порівняння впливу семаглутиду та плацебо на метаболізм тригліцеридів після їжі <input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості семаглутиду
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Було проведено рандомізоване, одноцентрове, із застосуванням багатьма дозами, подвійне сліпе, в два періоди, плацебо контрольоване перехресне дослідження для оцінки фармакодинамічних (ФД) та фармакокінетичних (ФК) ефектів семаглутиду при введенні дозою 1,0 мг, після досягнення динамічної рівноваги, добровольцям, що страждають на ожиріння.</p> <p>В період дослідження добровольці повинні були здійснити, в цілому, 10 візитів до дослідницького центру; після скринінгу (візит 1) добровольці були рандомізовані (візит 2) та включені для участі в дослідженні в два періоди (включно з 8-тижневим періодом збільшення дози), періоди були розділені етапом виведення раніше отриманого препарату тривалістю 5–7 тижнів. Візит на етапі наступного спостереження (візит 10) здійснювали через 5–7 тижнів після останнього введення препарату, таким чином, загальна тривалість дослідження, від етапу скринінгу до етапу наступного спостереження становила 35–42 тижні.</p> <p>Після завершення кожного 12-тижневого періоду терапії (візити 5 та 9, відповідно), добровольці по чотири дні перебували в дослідницькому центрі для отримання останньої (13-ї) дози препарату та проведення ФД оцінок, включно з пробами з прийомом їжі, перевірки отримання енергії при необмеженому доступі до їжі, витрат енергії (швидкість обміну речовин в стані спокою та дихальний коефіцієнт), також проводили завдання Лідса з харчових вподобань (LFPT) та опитування за анкетною контроль споживання їжі (COEQ).</p>

12. Основні критерії включення	<input type="checkbox"/> Чоловіки чи жінки віком $\geq 18$ років (включно) на час підписання документа про поінформовану згоду. <input type="checkbox"/> Вміст $HbA_{1c} < 6,5\%$ <input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) $30-45 \text{ кг/м}^2$ (включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид, <math>1,34 \text{ мг/мл}</math>, розчин для ін'єкцій, в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290 по <math>1,5 \text{ мл}</math> (номер серії: CV40201).</p> <p>Семаглутид вводили підшкірно (п/ш), один раз на тиждень. Семаглутид вводили підтримувальною дозою <math>1,0 \text{ мг}</math>, з подальшим збільшенням дози кожні чотири тижні на <math>0,25</math> та <math>0,5 \text{ мг}</math>. Першу ін'єкцію кожною з доз та п'яту ін'єкцію семаглутиду дозою <math>1,0 \text{ мг}</math> здійснювали в дослідницькому центрі, решту ін'єкцій добровольці здійснювали вдома самостійно.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо, розчин для ін'єкцій, в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290 по <math>1,5 \text{ мл}</math> (номер серії: CV40231).</p> <p>Плацебо вводили п/ш, один раз на тиждень, дозою, еквівалентною дозі семаглутиду.</p> <p>Режим збільшення дози плацебо відповідав режиму збільшення дози семаглутиду.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<input type="checkbox"/> Споживання енергії при наявності вільного доступу до їжі під час обіду, вечері та до закусок. <input type="checkbox"/> Оцінки за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) відчуття голоду, насичення, ситості та проспективного споживання їжі до початку та під час проведення 5-годинного тесту зі споживанням стандартних страв. Композитна кінцева точка, загальна оцінка апетиту (OAS) ґрунтувалась на середніх оцінках наступних параметрів апетиту: $OAS = (\text{насичення} + \text{ситість} + [100 - \text{голод}] + [100 - \text{проспективне споживання їжі}]) / 4$ <input type="checkbox"/> Концентрація глюкози в сироватці крові до початку та під час проведення 5-годинного тесту зі споживанням стандартних страв <input type="checkbox"/> Концентрація парацетамолу в плазмі крові до початку та під час проведення 5-годинного тесту зі споживанням стандартних страв, включно з отриманням $1500 \text{ мг}$ парацетамолу <input type="checkbox"/> Концентрація тригліцериду в сироватці крові до початку та під час проведення 8-годинного тесту зі споживанням страв з високим вмістом жирів. <input type="checkbox"/> Оцінка за шкалою COEQ з 16 пунктів, включно ВАШ <input type="checkbox"/> Оцінки чітко усвідомлених вподобань та не усвідомлених бажань, за LFPT, щодо чотирьох категорій харчових продуктів, таких, як продукти з високим вмістом жирів та солодкі, з високим вмістом жирів та не солодкі, з низьким вмістом жирів та солодкі, з низьким вмістом жирів та не солодкі
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Ключові кінцеві параметри безпеки</p> <input type="checkbox"/> Частота побічних реакцій (ПР) за період від до початку терапії і до завершення періоду подальшого спостереження (5–7 тижнів після останнього введення досліджуваного препарату).
18. Статистичні методи	<p><b>Визначення об'єму вибірки</b></p> <p>Розрахунок об'єму вибірки для цього дослідження ґрунтувався на статистичній силі <math>80\%</math> та <math>5\%</math> рівні вірогідності. Виходячи з припущення,</p>

що істинна різниця при отриманні семаглутиду та плацебо становила 500 кДж, а індивідуальне стандартне відхилення різниці при отриманні семаглутиду та плацебо становила 850 кДж, завершити участь в дослідженні мали 25 добровольців. Виходячи з припущення, що відсів становитиме 15 %, було заплановано включення в дослідження 30 добровольців.

#### **Визначення наборів даних для аналізу:**

Були визначені наступні набори даних для аналізу:

**Повний набір даних для аналізу:** дані усіх добровольців, які були рандомізовані та отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольців враховували при проведенні аналізу як таких, що «отримали лікування».

**Набір даних для оцінки безпеки:** дані усіх добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольців, дані яких були включені до набору даних для оцінки безпеки, враховували як таких, що «отримали лікування».

#### **Опис статистичного аналізу**

##### **Первинний кінцевий параметр:**

Показники отримання енергії за обідом, з необмеженим доступом до їжі, аналізували з використанням лінійної змішаної моделі та даних в оригінальному форматі. В моделі враховували терапевтичну групу (семаглутид/плацебо) та період терапії (період 1/період 2) в якості фіксованих ефектів, а добровольці – як випадковий ефект. З використанням цієї моделі різниця показників отримання енергії при отриманні семаглутиду та плацебо була розрахована з 95 % довірчими інтервалами.

##### **Головні вторинні кінцеві параметри:**

Значення  $iAUC_{30-300 \text{ хв.}}/270 \text{ хв.}$ , OAS були розраховані методом лінійних трапецій за спостереженими оцінками у фактичні часові точки. Дані за цим кінцевим показником аналізували в такий саме спосіб, що і дані за первинним кінцевим параметром, до статистичної моделі були додані оцінки натще в якості коваріати.

Значення  $iAUC_{0-300 \text{ хв.}}$ , глюкоза були розраховані методом лінійних трапецій за спостереженими оцінками у фактичні часові точки. Дані за цим кінцевим параметром аналізували з використанням значень в оригінальному форматі, в такий саме спосіб, що і дані за первинним кінцевим параметром, до статистичної моделі були додані дані щодо концентрації натще в якості коваріати.

Значення  $AUC_{0-300 \text{ хв.}}$ , парацетамол були розраховані стандартними не кампартментальними методами з використанням лінійних трапецій за спостереженими концентраціями у фактичні часові точки. Дані за цим кінцевим параметром надавали логарифмічній трансформації та аналізували з використанням такої саме моделі, що і для аналізу даних за первинним кінцевим параметром. З використанням цієї моделі різниця показників при отриманні семаглутиду та плацебо була розрахована з 95 % довірчими інтервалами.

Значення  $iAUC_{0-480 \text{ min. TG}}$  були розраховані методом лінійних трапецій за спостереженими оцінками у фактичні часові точки.

Дані за цим кінцевим параметром аналізували з використанням значень в оригінальному форматі, в такий саме спосіб, що і дані за первинним

	<p>кінцевим параметром, до статистичної моделі були додані дані щодо концентрації натще в якості коваріати.</p> <p><b>Інші вторинні кінцеві параметри:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Дані щодо отримання енергії, при відсутності обмежень, в денний час і до опівночі аналізували в такий саме спосіб, що і дані за первинним кінцевим параметром.</li> <li><input type="checkbox"/> Дані щодо оцінок OAS натще аналізували в такий саме спосіб, що і дані за первинним кінцевим параметром.</li> <li><input type="checkbox"/> Дані щодо <math>Glucose_{fasting}</math> надавали логарифмічній трансформації та аналізували з використанням такої саме моделі, що і дані за первинним кінцевим параметром.</li> <li><input type="checkbox"/> Значення <math>AUC_{0-60 \text{ хв, парацетамол}}</math> були розраховані стандартними не компартментальними методами з використанням лінійних трапецій за спостереженими концентраціями у фактичні часові точки. Дані за цим кінцевим параметром надавали логарифмічній трансформації та аналізували з використанням такої саме моделі, що і для аналізу даних за первинним кінцевим параметром. З використанням цієї моделі різниця показників при отриманні семаглутиду та плацебо була розрахована з 95 % довірчими інтервалами.</li> <li><input type="checkbox"/> Дані щодо <math>TG_{fasting}</math> надавали логарифмічній трансформації та аналізували з використанням такої саме моделі, що і дані за первинним кінцевим параметром.</li> <li><input type="checkbox"/> Відповіді на питання анкети COEQ (16 пунктів) аналізували в такий саме спосіб, що і дані за первинним кінцевим параметром (за винятком відповідей на запитання 15, які не надавали аналізу).</li> <li><input type="checkbox"/> Кінцеві точки, схильність до жирної їжі та схильність до солодощів, ґрунтувались на даних щодо усвідомленого вподобання та неусвідомленого бажання, дані за кожною з чотирьох кінцевих точок аналізували в такий саме спосіб, що і дані за первинною кінцевою точкою: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Схильність до жирної їжі, усвідомлене вподобання (середня оцінка вподобання їжі з високим вмістом жирів – середня оцінка вподобання їжі з низьким вмістом жирів).</li> <li>- Схильність до солодкої їжі, усвідомлене вподобання (середня оцінка вподобання солодкої їжі – середня оцінка вподобання не солодкої їжі).</li> <li>- Схильність до жирної їжі, не усвідомлене бажання (середня оцінка вподобання їжі з високим вмістом жирів – середня оцінка вподобання їжі з низьким вмістом жирів).</li> <li>- Схильність до солодкої їжі, не усвідомлене бажання (середня оцінка вподобання солодкої їжі – середня оцінка вподобання не солодкої їжі).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ключові кінцеві показники безпеки:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Дані щодо частоти ПР аналізували методами описової статистики.</li> </ul>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 30 рандомізованих добровольців 2/3 були чоловіками та 1/3 – жінками. Жоден з добровольців не був латиноамериканцем. Більшість (90 %) добровольців були білими, також більшість (83 %) ніколи не курили. Середній вік добровольців становив 42 роки, середня маса тіла становила 101 кг.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Первинний кінцевий параметр:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Середнє отримання енергії за обідом, без обмеження доступу до їжі, було нижчим для добровольців, що отримували семаглутид, в порівнянні з таким при отриманні плацебо:</li> </ul>

- 1255,5 кДж [-1707,1; -803,9]<sub>95%ДІ</sub>

**Вторинні ключові кінцеві параметри:**

□ Вірогідна різниця при отриманні семаглутиду та плацебо середнього збільшення оцінки OAS виявлена не була:

- Розрахована різниця при отриманні семаглутиду та плацебо (ETD): 4,8 мм [-1,0; 10,6]<sub>95%ДІ</sub>

□ Середнє зростання після їжі вмісту глюкози (iAUC<sub>0-300 хв., глюкоза</sub>) у добровольців при отриманні семаглутиду було нижчим, ніж при отриманні плацебо:

- ETD: -1,34 ммоль\*год./л [-2,42; -0,27]<sub>95%ДІ</sub>

□ Загальна різниця звільнення шлунка в період після їжі при отриманні семаглутиду та плацебо виявлена не була:

- Розрахований коефіцієнт при отриманні семаглутиду та плацебо (ETR): AUC<sub>0-300 хв., парацетамол</sub>: 0,94 мкг\*год./мл [0,88; 1,01]<sub>95%ДІ</sub>

□ Середні збільшення після їжі вмісту тригліцеридів (iAUC<sub>0-480 хв., TG</sub>) у добровольців при отриманні семаглутиду було нижчим, ніж при отриманні плацебо:

- ETD: -4,51 ммоль\*год./л [-6,15; -2,87]<sub>95%ДІ</sub>

**Інші вторинні кінцеві параметри:**

□ Середнє загальне отримання енергії при доступі до їжі без обмежень у добровольців, які отримували семаглутид, було меншим, ніж у добровольців, що отримували плацебо:

- ETD: -3036,3 кДж [-4208,5; -1864,0]<sub>95%ДІ</sub>

□ Середні оцінки натще (перед їжею) OAS у добровольців, які отримували семаглутид, було вищими, ніж у добровольців, що отримували плацебо, що свідчить про менший апетит у добровольців при отриманні семаглутиду:

- ETD: 13,4 мм [5,3; 21,6]<sub>95%ДІ</sub>

□ Середня концентрація глюкози натще була нижчою у добровольців, які отримували семаглутид, ніж у добровольців, що отримували плацебо:

- ETR: 0,95 [0,91; 0,98]<sub>95%ДІ</sub>

□ Спустошення шлунка відбувалось повільніше протягом першої години у добровольців, які отримували семаглутид, ніж у добровольців, що отримували плацебо:

- ETR: AUC<sub>0-60 год., парацетамол</sub>: 0,73 [0,61; 0,87]<sub>95%ДІ</sub>

□ Середня концентрація тригліцеридів натще була нижчою у добровольців, які отримували семаглутид, ніж у добровольців, що отримували плацебо:

- ETR: 0,88 [0,80; 0,98]<sub>95%ДІ</sub>

□ Відповіді на запитання анкети COEQ свідчать про менше відчуття голоду та бажання щось з'їсти та нижчу привабливість їжі у добровольців, які отримували семаглутид, ніж у добровольців, що отримували плацебо:

- ETD, запитання 7 «Наскільки голодним ви себе відчуваєте?»: -27,8 мм [-37,9; -17,8]<sub>95%ДІ</sub>

- ETD, запитання 1 «Як часто у вас виникає непереборне бажання щось з'їсти?»: -11,7 мм [-18,1; -5,3]<sub>95%ДІ</sub>

- ETD, запитання 3 «В цілому, наскільки вам складно контролювати споживання їжі?»: -21,6 мм [-31,9; -11,3]<sub>95%ДІ</sub>

- ETD, запитання 10 «Наскільки задовільною для вас була їжа?»: -9,8 мм [-17,0; -2,5]<sub>95%ДІ</sub>

	<p><input type="checkbox"/> Відносне вподобання солодкої їжі, а не несолодкої, було вищим у добровольців, які отримували семаглутид, ніж у добровольців, що отримували плацебо. Відносне бажання їжі з високим вмістом жирів, в порівнянні з їжею з низьким вмістом жирів, було нижчим, а відносне бажання солодкої їжі, в порівнянні з несолодкою, було вищим у добровольців, які отримували семаглутид, ніж у добровольців, що отримували плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ETD, схильність усвідомлене вподобання: 7,2 мм [2,2; 12,2]<sub>95% ДІ</sub></li> <li>- ETD, схильність до жирної їжі, не усвідомлене бажання (без одиниць виміру): -15,3 [-27,3; -3,2]<sub>95% ДІ</sub></li> <li>- ETD, схильність до солодкої їжі, не усвідомлене бажання (без одиниць виміру): 14,8 [8,1; 21,5]<sub>95% ДІ</sub></li> </ul>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><input type="checkbox"/> Для цієї популяції здорових добровольців з ожирінням, без діабету, нові проблеми безпеки, пов'язані із підшкірним введенням семаглутиду, по 1,0 мг, ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> Повідомлення про випадки смерті та СПР в цьому дослідженні були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, два добровольці при отриманні семаглутиду були відсторонені від подальшої участі в дослідженні внаслідок ПР з боку ШКТ.</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість добровольців, у яких спостерігались ПР, була порівняно при отриманні обох препаратів: 90,0 % та 82,1 % добровольців при отриманні семаглутиду та плацебо, відповідно.</p> <p><input type="checkbox"/> Найчастішими ПР були реакції з боку шлунково-кишкової системи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- «Нудота»: у 43,3 % та 10,7 % добровольців при отриманні семаглутиду та плацебо, відповідно.</li> <li>- «Діарея»: у 40,0 % та 0,0 % добровольців при отриманні семаглутиду та плацебо, відповідно.</li> <li>- «Блювання»: у 36,7 % та 3,6 % добровольців при отриманні семаглутиду та плацебо, відповідно.</li> <li>- Щодо цих ПР з боку ШКТ певні тенденції за часом виникнення та тривалістю реакції виявлені не були.</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Усі побічні реакції були низького чи середнього ступеня тяжкості.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>За результатами цього дослідження, до якого було включено здорових добровольців з ожирінням, без діабету, які отримували семаглутид, по 1,0 мг, протягом 12 тижнів, можна зробити наступні висновки:</p> <p><input type="checkbox"/> Споживання енергії, при необмеженому доступі до їжі, добровольцями при отриманні семаглутиду було нижчим, ніж при отриманні плацебо.</p> <p><input type="checkbox"/> Відчуття голоду натще та після їжі було у добровольців, які отримували семаглутид, було нижчим, ніж при отриманні плацебо. Однак, вірогідна різниця збільшення після їжі композитної оцінки за кінцевим параметром, загальна оцінка апетиту, при отриманні різної терапії, була відсутня.</p> <p><input type="checkbox"/> Контроль споживання їжі та жадання їжі, в цілому, покращилось у добровольців при отриманні семаглутиду в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.</p> <p><input type="checkbox"/> Відносна перевага, що надавалась жирним продуктам, була нижчою, а відносна перевага, що надавалась солодким продуктам, була вищою у добровольців при отриманні семаглутиду в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.</p> <p><input type="checkbox"/> Загальні показники спустошення шлунка були порівняними при</p>

	<p>отриманні семаглутиду та плацебо. Менше з тим спостерігали затримку протягом першої години після прийому їжі у добровольців при отриманні семаглутиду в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.</p> <p><input type="checkbox"/> Показники метаболізму глюкози та ліпідів натще та після їжі покращились у добровольців при отриманні семаглутиду в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.</p> <p><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки чи переносимості семаглутиду виявлені не були.</p>
--	--

Заявник  
(власник реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_



Генеральний директор

Мороз Владислав Вадимович  
(П. І. В.)

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):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордиск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордиск
4. Проведені дослідження <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, одноцентрове, в два періоди, за неповним перехресним дизайном дослідження, з включенням здорових добровольців, для оцінки фармакокінетичних характеристик та абсолютної біодоступності семаглутиду при підшкірному введенні в концентрації 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл. Коротка назва: Оцінка фармакокінетичних характеристик семаглутиду при підшкірному введенні в концентрації 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл, а також абсолютної біодоступності семаглутиду. NN9535-3687
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 05 вересня 2014 Дата завершення: 20 січня 2015

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	В цілому, було проведено скринінг 75 добровольців, з яких було рандомізовано 42 добровольці, для отримання принаймні однієї дози досліджуваного препарату: 32 добровольці до групи А та 10 добровольців до групи Б. З 42 добровольців, що отримували досліджуваний препарат, чотири добровольці були відсторонені від подальшої участі в дослідженні, всі з групи А: одного добровольця було відсторонено внаслідок ПР, одного добровольця було відсторонено внаслідок порушення протоколу, ще двох – з персональних причин. Дані усіх 42 добровольців були включені до набору для аналізу безпеки та повного набору даних для аналізу (FAS).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна задача:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінка того, чи відповідає показник загальної експозиції семаглутиду при одноразовому підшкірному (п/ш) введенні в трьох концентраціях (1 мг/мл, 3 мг/мл, 10 мг/мл), еквімолярними дозами, критеріям біоеквівалентності.</li> </ul> <p>Вторинні задачі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінка та порівняння інших фармакокінетичних характеристик семаглутиду в трьох концентраціях (1 мг/мл, 3 мг/мл, 10 мг/мл) при введенні еквімолярними дозами.</li> <li>• Оцінка абсолютної біодоступності семаглутиду.</li> <li>• Оцінка безпеки та переносимості семаглутиду.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, одноцентрове, з введенням однією дозою в два періоди дослідження за неповним перехресним дизайном для оцінки того, чи задовольняють показники загальної експозиції після одноразового підшкірного (п/ш) введення в трьох концентраціях, 1 мг/мл, 3 мг/мл, 10 мг/мл, критеріям біоеквівалентності, а також для оцінки абсолютної біодоступності семаглутиду. Кожний з добровольців отримував або 0,5 мг семаглутиду в двох з трьох з можливих концентрацій (1 мг/мл, 3 мг/мл, 10 мг/мл), в формі п/ш ін'єкції, для оцінки того, чи відповідають показники загальної експозиції критеріям біоеквівалентності (група А) чи по 0,5 мг семаглутиду, в формі п/ш ін'єкції (1 мг/мл) та 0,25 мг семаглутиду (1 мг/мл) в формі внутрішньовенної (в/в) ін'єкції для оцінки абсолютної біодоступності (група Б). Введення препарату в групі А здійснювали з маскуванням, а в групі Б – без маскування. Два візити для введення були розділені 7 – 9 тижнями для усунення потенційного ефекту перенесення. Добровольці були рандомізовані під час першого візиту для введення (візит 2, в дослідницькому центрі). Надалі відбувались візити для отримання зразків для фармакокінетичного (ФК) аналізу та візит для подальшого обстеження (візит 10) протягом періоду 1. Після завершення періоду виведення відбувався другий візит для введення (візит 11, в дослідницькому центрі), з подальшими візитами для отримання зразків для ФК аналізу та візит для подальшого обстеження (візит 19) протягом періоду 2. Під час кожного візиту добровольці залишались в дослідницькому центрі для частого отримання зразків для ФК аналізу. В дослідженні були передбачені чотири форми введення (три п/ш та одна в/в ін'єкція)

	вісьмома можливими послідовностями, які розподіляли рандомізовано.																									
12. Основні критерії включення	<p>Головні критерії включення:</p> <p><input type="checkbox"/> Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі (після вивчення анамнезу, лікарського обстеження та проведення клінічних лабораторних аналізів під час скринінгу, за оцінкою, наданою дослідником)</p> <p><input type="checkbox"/> Вік 18 – 55 років (включно) на час підписання документа про поінформовану згоду</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) 20 – 30 кг/м<sup>2</sup> (включно)</p>																									
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>- Семаглутид, 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл, для п/ш введення, в 3 мл картриджах Penfill<sup>®</sup>, введення з використанням системи NovoPen<sup>®</sup> 4.</p> <p>- Семаглутид, 1 мг/мл, для в/в введення, в 3 мл картриджах Penfill<sup>®</sup>, введення з використанням системи NovoPen<sup>®</sup> 4 та венфлон.</p> <p>Ізотонічний 0,9 % розчин натрію хлориду, співвідношення маса/об'єм, в 10 мл флаконах, для розведення семаглутиду для в/в введення.</p> <p>Добровольці з групи А отримували семаглутид в двох з трьох можливих концентрації в формі п/ш ін'єкції, одноразовою дозою 0,5 мг, під час двох розподілених часом візитів, в різній послідовності. Добровольці з групи Б отримували семаглутид дозою 0,5 мг, одноразово, та семаглутид дозою 0,25 мг, одноразово, в формі в/в ін'єкції, в двох послідовностях. Для в/в введення семаглутид, 1 мг/мл, розводили розчином натрію хлориду для введення дозою 0,25 мг. Усім добровольцям препарат вводили вранці, після утримування від їжі протягом ночі, дозволялась лише вода. Щодо концентрації 3 мг/мл, фактична введена доза становила 0,51 мг, а не 0,5 мг, оскільки при наборі препарату в шприц збільшення дози було можливе лише на 10 мкл.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Концентрація</th> <th>Доза</th> <th>Номер серії</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>DLDG004</td> <td>06 травня 2015</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид</td> <td>3 мг/мл</td> <td>0,5 мг</td> <td>DLDG005</td> <td>09 травня 2015</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид</td> <td>10 мг/мл</td> <td>0,5 мг</td> <td>DLDG006</td> <td>13 травня 2015</td> </tr> <tr> <td>Ізотонічний розчин натрію хлориду</td> <td>0,9 % маса / об'єм, 10 мл</td> <td></td> <td>XB0346</td> <td>31 січня 2017</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Концентрація	Доза	Номер серії	Термін придатності	Семаглутид	1 мг/мл	0,25/0,5 мг	DLDG004	06 травня 2015	Семаглутид	3 мг/мл	0,5 мг	DLDG005	09 травня 2015	Семаглутид	10 мг/мл	0,5 мг	DLDG006	13 травня 2015	Ізотонічний розчин натрію хлориду	0,9 % маса / об'єм, 10 мл		XB0346	31 січня 2017
Досліджуваний препарат	Концентрація	Доза	Номер серії	Термін придатності																						
Семаглутид	1 мг/мл	0,25/0,5 мг	DLDG004	06 травня 2015																						
Семаглутид	3 мг/мл	0,5 мг	DLDG005	09 травня 2015																						
Семаглутид	10 мг/мл	0,5 мг	DLDG006	13 травня 2015																						
Ізотонічний розчин натрію хлориду	0,9 % маса / об'єм, 10 мл		XB0346	31 січня 2017																						
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-																									
15. Супутня терапія	-																									
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинний кінцевий параметр</p> <p><input type="checkbox"/> AUC<sub>0-∞,sema,SD</sub>, площа під кривою концентрація семаглутиду в плазмі крові за період від часу 0 до нескінченності після одноразового введення семаглутиду в трьох концентраціях (1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл) (група А) та після п/ш та в/в введення семаглутиду (група Б).</p> <p>Вторинні кінцеві параметри</p> <p><input type="checkbox"/> C<sub>max,sema,SD</sub>, максимальна спостережена концентрація семаглутиду в плазмі крові (група А та група Б)</p> <p><input type="checkbox"/> Період термінального напіввиведення (t<sub>1/2</sub>) після п/ш введення</p>																									

	<p>семаглутиду (група А) та в/в введення семаглутиду (група В)</p> <p><input type="checkbox"/> <math>MRT_{sema,SD}</math>, середня тривалість перебування семаглутиду в організмі (група В)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><input type="checkbox"/> Оцінка за період від введення препарату (візит 2, день 1) до подальшого обстеження (12 – 14 тижнів після візиту 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Кількість побічних реакцій в період участі в дослідженні</li> <li>- Кількість гіпоглікемічних епізодів</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p><b>Оцінка об'єму вибірки</b></p> <p>Розрахунок об'єму вибірки ґрунтувався на статистичній силі трьох парних порівнянь значень <math>AUC_{0-\infty,sema,SD}</math> при введенні препарату різної концентрації. Для кожного порівняння показник загальної експозиції повинен відповідав критерію біоеквівалентності, якщо 90 % довірчий інтервал коефіцієнту співвідношення <math>AUC_{0-\infty,sema,SD}</math> при введенні препарату двох концентрацій не виходили за межі інтервалу біоеквівалентності (0,80; 1,25). Стандартизацію за множинними даними не здійснювали. Показник <math>AUC_{0-\infty,sema,SD}</math> був обраний і в якості первинного кінцевого параметра, і для розрахунку об'єму вибірки.</p> <p>В дослідженні NN9535-3679 індивідуальне стандартне відхилення становило 0,21 за <math>\log(AUC_{0-\infty,sema,SD})</math>, а загальне міжіндивідуальне та індивідуальне стандартне відхилення за <math>\log(AUC_{0-\infty,sema,SD})</math> становило 0,28.</p> <p>В дослідженні NN9535-4010, в якому зразки для ФК аналізу перевіряли методами РХ-МС/МС, індивідуальне стандартне відхилення становило 0,5 за <math>\log(AUC_{0-\infty,sema,SD})</math>, а загальне міжіндивідуальне та індивідуальне стандартне відхилення за <math>\log(AUC_{0-\infty,sema,SD})</math> становило 0,25. Для поточного дослідження статистичну силу розраховували шляхом імітації, з урахуванням різних значень індивідуального стандартного відхилення <math>\log(AUC_{0-\infty,sema,SD})</math>. Враховані значення індивідуального СВ <math>\log(AUC_{0-\infty,sema,SD})</math> становили 0,11 0,14 та 0,17.</p> <p>Значення загального міжіндивідуального та індивідуального стандартного відхилення, враховані в усіх розрахунках, становили 0,25.</p> <p>Згідно з оцінкою, дані 24 добровольців, що завершать участь в дослідженні (тобто, по чотири в кожній з послідовностей та вісім для кожного безпосереднього порівняння), забезпечать достатню силу для задач дослідження.</p> <p><b>Розрахунок об'єму вибірки (група Б):</b></p> <p>Було обране значення індивідуального стандартного відхилення 0,14 при п/ш введенні, виходячи з того, що відповідне індивідуальне стандартне відхилення при в/в є нижчим (0,10), індивідуальне стандартне відхилення різниці при в/в та п/ш введенні дорівнюватиме 0,17. Для вісьмох добровольців, що завершать участь в дослідженні, 95 % довірчий інтервал показника абсолютної біодоступності, наприклад, 80 %, становитиме приблизно 70 % - 92 %. Такі значення вважали достатньо точними для досягнення задачі оцінки біодоступності в цьому дослідженні. З метою забезпечення завершення участі в цій частині дослідження вісьмома добровольцями, слід було включити 10 добровольців з урахуванням можливості вибуття по одному добровольцю з груп введення в кожній з послідовностей.</p> <p><b>Визначення наборів даних для аналізу</b></p>

В протоколі були визначені наступні набори даних для аналізу:  
- FAS – включені дані усіх добровольців, що були рандомізовані та отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Аналіз за ФК кінцевими параметрами ґрунтувався на FAS.

- Набір даних для аналізу безпеки – включені дані усіх добровольців, що отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Аналіз за кінцевими параметрами безпеки ґрунтувався на наборі даних для аналізу безпеки.

Дані двох добровольців були виключені з ФК аналізу через неповноту профілів. Обидва добровольці були з групи А.

#### **Методи статистичного аналізу**

##### **Первинні кінцеві параметри**

Первинний кінцевий параметр (еквівалентність, група А). Аналіз еквівалентності здійснювали лише за даними добровольців, які отримували лише п/ш ін'єкції двома послідовностями (група А). Дані за кінцевим параметром аналізували з використанням лінійної нормальної моделі та логарифмічно трансформованих значень. До моделі були включені, в якості фіксованих ефектів, концентрація (1, 3 чи 10 мг/мл) та період (1 чи 2), а добровольці – в якості рандомних ефектів. З використанням цієї статистичної моделі були розраховані коефіцієнти за парними порівняннями значень, отриманих при введенні препарату в різній концентрації (1 в порівнянні з 3 мг/мл, 1 в порівнянні з 10 мг/мл та 3 в порівнянні з 10 мг/мл), та відповідні 95 % довірчі інтервали. Стандартизацію за множинними даними не здійснювали. Будь-яке порівняння відповідало критерію біоеквівалентності показників загальної експозиції, якщо відповідні 90 % довірчі інтервали коефіцієнтів співвідношення відповідали межах інтервалу 0,80; 1,25.

Первинний кінцевий параметр (еквівалентність, група Б). Аналіз біодоступності здійснювали лише за даними добровольців, які отримували препарат послідовностями включно з в/в введенням (група Б). При проведенні аналізу значення за кінцевим параметром при в/в введенні було стандартизоване, від фактичної дози, 0,25 мг, до дози 0,5 мг (застосованої при п/ш введенні). Стандартизовані за дозою дані за кінцевим параметром були проаналізовані з використанням лінійної нормальної моделі та логарифмічно трансформованих значень. До моделі були включені, в якості фіксованих ефектів, форма введення (п/ш чи в/в), доброволець та період (1 чи 2). З використанням цієї статистичної моделі були розраховані показники абсолютної біодоступності, як коефіцієнти співвідношення при п/ш та в/в введенні та відповідні 95 % довірчі інтервали.

##### **Вторинні кінцеві ФК параметри**

Значення  $C_{max,sema,SD}$  аналізували в такий саме спосіб, як дані за первинним кінцевим параметром для групи А. Аналіз значень  $C_{max,sema,SD}$  проводили лише за даними добровольців, які отримували лише п/ш ін'єкції двома послідовностями (група А). Для групи Б значення  $C_{max,sema,SD}$  були підсумовані методами підсумкової статистики.

Значення термінального  $t_{1/2}$  були підсумовані методами описової статистики для обох груп.

Значення тривалості середнього періоду абсорбції оцінювали лише за даними добровольців, які отримували препарат послідовностями

	<p>включно з в/в введенням (група Б) шляхом аналізу даних за <math>MRT_{sema,SD}</math>. Дані за <math>MRT_{sema,SD}</math> аналізували з використанням лінійної нормальної моделі та значень в оригінальному форматі, з урахуванням, в якості фіксованих ефектів форми введення (п/ш чи в/в), добровольця та періоду (1 чи 2). З використанням цієї моделі статистичного аналізу середня тривалість періоду абсорбції була розрахована, як різниця при введенні в різний спосіб (п/ш та в/в) з 95 % довірчим інтервалом.</p> <p><b>Вторинні кінцеві параметри безпеки</b></p> <p>□ Дані щодо частоти ПР та гіпоглікемічних епізодів оцінювали методами описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 32 здорових добровольців, дані яких були включені до FAS групи А, 12 були жінками та 20 чоловіками. Тридцять (30) добровольців були білої раси, двоє – іншої раси. Один доброволець був латиноамериканцем, інші латиноамериканцями не були. Середній вік добровольців становив 39 років, середня маса тіла становила 77,8 кг, а середнє значення ІМТ – 25,2 кг/м<sup>2</sup>. З 10 здорових добровольців, дані яких були включені до FAS групи Б, п'ятеро були жінками та п'ятеро чоловіками. Середній вік добровольців становив 38 років, середня маса тіла становила 75,2 кг, а середнє значення ІМТ – 25,1 кг/м<sup>2</sup>.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Фармакокінетичні кінцеві параметри</b></p> <p><b>Еквівалентність (група А)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Еквівалентність була продемонстрована за показниками загальної експозиції семаглутиду при одноразовому введенні дозою 0,5 мг, парними порівняннями даних при п/ш введенні семаглутиду в трьох концентраціях, розрахований коефіцієнт співвідношення значень <math>AUC_{0-\infty,sema,SD}</math>: <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 мг/мл в порівнянні з 3 мг/мл: 1.02 [0.99; 1.05]<sub>90%ДІ</sub></li> <li>– 1 мг/мл в порівнянні з 10 мг/мл: 0.97 [0.94; 1.01]<sub>90%ДІ</sub></li> <li>– 3 мг/мл в порівнянні з 10 мг/мл, 0.96 [0.92; 0.99]<sub>90%ДІ</sub></li> </ul> </li> </ul> <p><b>Біодоступність (група В)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Абсолютна доступність при одноразовому п/ш введенні семаглутиду дозою 0,5 мг становила 89 %; розрахунковий коефіцієнт співвідношення, при п/ш та в/в введенні, становив 0,89 [0,83; 0,94]<sub>95%ДІ</sub>.</li> </ul> <p><b>Фармакокінетичні характеристики (група А)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Геометричні середні спостережених значень <math>C_{max,sema,SD}</math> після одноразового п/ш введення семаглутиду трьох концентрацій зростали зі збільшенням концентрації (11,3 нмоль/л, 13,1 нмоль/л та 16,2 нмоль/л при введенні препарату концентрацією 1 мг/мл, 3 мг/мл та 10 мг/мл відповідно).</li> <li>В цілому, еквівалентність не була продемонстрована за значеннями <math>C_{max}</math>. Порівняння даних, отриманих при п/ш введенні семаглутиду концентрацією 1 мг/мл та 3 мг/мл відповідало критерію еквівалентності, розрахунковий коефіцієнт співвідношення становив 0,91 [0,84; 1,00]<sub>90%ДІ</sub>. Еквівалентність не була продемонстрована результатами порівняння даних, отриманих для концентрації 1 мг/мл та 10 мг/мл (коефіцієнт співвідношення становив 0,71 [0,65; 0,78]<sub>90%ДІ</sub>) та 3 мг/мл в порівнянні з 10 мг/мл (0,78 [0,72; 0,85]<sub>90%ДІ</sub>).</li> <li>Значення термінального <math>t_{1/2}</math> семаглутиду зберігалось постійним при п/ш введенні семаглутиду усіма трьома</li> </ul>

	<p>концентраціями, геометричне середнє становило 147 - 152 години.</p> <p><b>Фармакокінетичні характеристики (група Б)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Геометричні середні термінального напіввиведення після п/ш та в/в введення семаглутиду (1 мг/мл) були порівняними та становили 143 та 137 годин, відповідно.</li> <li>• Розрахований середній час абсорбції семаглутиду при п/ш введенні становив 37,6 годин, [28,5; 46,7]<sub>95%ді.</sub></li> </ul>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки, асоційовані з п/ш введенням семаглутиду (концентрацією 1, 3 та 10 мг/мл) чи в/в введенням семаглутиду (концентрацією 1 мг/мл), ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, про 208 ПР в період участі в дослідженні повідомили 38 добровольців при п/ш введенні (185 реакцій) та в/в введенні (23 реакції). В групах п/ш введення кількість добровольців з ПР в період участі в дослідженні становила 74,2 % при отриманні препарату концентрацією 1 мг/мл, 83,3 % концентрацією 3 мг/мл та 76,2 % концентрацією 10 мг/мл</p> <p>ПР в період участі в дослідженні були відмічені в усіх добровольців (100 %) при в/в введенні.</p> <p><input type="checkbox"/> В групах п/ш введення семаглутиду тенденція за частотою, тяжкістю чи причинно-наслідковим зв'язком з досліджуваним препаратом ПР в період участі в дослідженні виявлена не була.</p> <p><input type="checkbox"/> В групах введення семаглутиду більшість ПР в період участі в дослідженні була низького ступеня тяжкості. Було повідомлено про шість ПР в період участі в дослідженні високого ступеня тяжкості, усі при п/ш введенні семаглутиду, за СОК «Порушення з боку ШКТ».</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, найчастіші ПР в період участі в дослідженні належали до системи органів та класів (СОК) «Порушення з боку ШКТ», наступними за частотою були «порушення з боку нервової системи»; нудота, блювання та головний біль були найчастішими ПР в період участі в дослідженні. Усі ПР з боку ШКТ та більшість реакцій «головний біль», за оцінкою, наданою дослідником, мали можливий чи ймовірний причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом.</p> <p><input type="checkbox"/> Було повідомлено про дві СПР; одна була класифікована, як ПР в період участі в дослідженні, одна СПР, заворот кишок, у добровольця при п/ш отриманні семаглутиду концентрацією 1 мг/мл, призвело до відсторонення добровольця від подальшої участі в дослідженні. Іншою ПР була ПР не в період терапії, про яку було повідомлено, як про СПР, та була виявлена після візиту для подальшого обстеження після періоду 2 (через 43 дні після введення останньої дози досліджуваного препарату), реакція полягало в аномальних результатах функціональних проб печінки у добровольця, при п/ш введенні семаглутиду концентрацією 10 мг/мл. Ця реакція полягала в зростанні вмісту аланінамінотрансферази (АЛТ) (&gt;3 рази вище ВМН [верхньої межі норми) та загального білірубину (&gt; 2 рази вище ВМН) (що відповідає визначенню з біохімічним законом Хая)). В анамнезі добровольця – періодичні підвищення вмісту АЛТ та загального білірубину, як до включення в дослідження, так і після завершення участі в дослідженні. Повідомлення про інші ПР, що стали би причиною відсторонення від подальшої участі в дослідженні, MESIs (медичні явища особливого інтересу) та випадки смерті були відсутні.</p>

	<input type="checkbox"/> Епізоди тяжкої гіпоглікемії були відсутні. В цілому, в період дослідження було відмічено п'ять епізодів безсимптомної гіпоглікемії, та два епізоди ймовірної симптоматичної гіпоглікемії.
22. Висновок (заключення)	<input type="checkbox"/> Була продемонстрована еквівалентність загальної експозиції семаглутиду за результатами парного порівняння значень, отриманих при п/ш введенні семаглутиду трьома концентраціями еквімолярними дозами; 1 в порівнянні з 3 мг/мл, 1 в порівнянні з 10 мг/мл та 3 в порівнянні з 10 мг/мл. <input type="checkbox"/> В цілому, еквівалентність не була продемонстрована за показниками $C_{max}$ ; значення $C_{max}$ збільшувалось зі збільшенням концентрації, лише результати порівняння результатів при введенні препарату в концентрації 1 та з 3 мг/мл відповідали критерію еквівалентності. <input type="checkbox"/> Геометричні середні термінального $t_{1/2}$ семаглутиду при п/ш введенні (діапазон 143–152 години) та в/в введенні були порівняними (137 годин). <input type="checkbox"/> Абсолютна біодоступність семаглутиду при п/ш введенні становить 89 %. <input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки чи переносимості семаглутиду виявлені не були.

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 №12**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®																											
2. Заявник	А/Т Ново Нордиск, Данія																											
3. Виробник	А/Т Ново Нордиск																											
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати																											
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина																											
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	SUSTAIN – віддалені наслідки Довготривале, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, міжнародне, багатометрове дослідження для оцінки наслідків для серцево-судинної системи та інших віддалених наслідків застосування семаглутиду в терапії добровольців з цукровим діабетом 2 типу. NN9535-3744																											
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а																											
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку (перший візит першого добровольця): 21 лютого 2013 Дата завершення (останній візит останнього добровольця): 15 березня 2016																											
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Алжир, Аргентина, Австралія, Бразилія, Болгарія, Канада, Данія, Німеччина, Ізраїль, Італія, Малайзія, Мексика, Польща, Росія, Іспанія, Тайвань, Таїланд, Туреччина, Великобританія, Сполучені Штати.																											
9. Кількість досліджуваних	В цілому, було заплановано рандомізувати 3260 добровольців; був проведений скринінг 4346 добровольців, 2397 було рандомізовано. В цілому, 98,0 % завершили участь в дослідженні, інформація щодо життєвого статусу була отримана для 99,6 % рандомізованих добровольців. <table border="1" data-bbox="480 1890 1481 2020"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Сема</th> <th colspan="2">Плацебо</th> <th colspan="2">В цілому</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Проведений скринінг</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>4346</td> </tr> <tr> <td>Відсіяні за результатами скринінгу</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1049</td> </tr> </tbody> </table>		Сема		Плацебо		В цілому		N	%	N	%	N	%	Проведений скринінг						4346	Відсіяні за результатами скринінгу						1049
	Сема		Плацебо		В цілому																							
	N	%	N	%	N	%																						
Проведений скринінг						4346																						
Відсіяні за результатами скринінгу						1049																						

	Повний набір даних для аналізу (усі рандомізовані добровольці)	1648	100.0%	1649	100.0%	3297	100.0%
	Набір даних для аналізу безпеки (усі добровольці, що отримували препарат)	1642	99.6%	1644	99.7%	3286	99.7%
	Завершили терапію	1297	78.74%	1339	81.2%	2636	80.0%
	Завершили участь в дослідженні	1623	98.5%	1609	97.6%	3232	98.0%
	Добровольці, що померли в період участі в дослідженні	62	3.8%	60	3.6%	122	3.7%
	Добровольці, що здійснили візит 26	1561	94.7%	1549	93.9%	3110	94.3%
	Відсторонені від подальшої участі в дослідженні (2)	350	21.2%	310	18.8%	660	20.0%
	Переносимість для шлунково-кишкового тракту	124	7.5%	18	1.1%	142	4.3%
	Відкликання поінформованої згоди	2	0.1%	2	0.1%	4	0.1%
	Побічні реакції, відмінні від пов'язаних з шлунково-кишковою переносимістю	92	5.6%	93	5.6%	185	5.6%
	Прийом заборонених лікарських препаратів	6	0.4%	16	1.0%	22	0.7%
	Підозра при отриманні плацебо (без прийому заборонених лікарських препаратів)	6	0.4%	25	1.5%	31	0.9%
	Рандомізовані помилково	25	1.5%	22	1.3%	47	1.4%
	Небажання подальших ін'єкцій	2	0.1%	2	0.1%	4	0.1%
	Втома від участі в дослідженні	10	0.6%	26	1.6%	36	1.1%
	Інше	83	5.0%	106	6.4%	189	5.7%
	Відсторонені в зв'язку чи після завершення терапії (3)	7	0.4%	8	0.5%	15	0.5%
	Остання відома інформація щодо життєвого статусу добровольців, що не завершили участь в дослідженні	25	1.5%	40	2.4%	65	2.0%
	Добровольці, контакт з якими втрачений для подальшого спостереження (4)	18	1.1%	32	1.9%	50	1.5%
	Живі	14	0.8%	26	1.6%	40	1.2%
	Мертві	1	0.1%	2	0.1%	3	0.1%
	Невідомо	3	0.2%	4	0.2%	7	0.2%
	Відсторонені	7	0.4%	8	0.5%	15	0.5%
	Живі	3	0.2%	4	0.2%	7	0.2%
	Мертві	1	0.1%	1	0.1%	2	0.1%
	Невідомо	3	0.2%	3	0.2%	6	0.2%
	Сема: семаглутид, N: кількість добровольців, %: відсоток від рандомізованих добровольців, Візит 26: візит на етапі подальшого спостереження; (1) Добровольці, що отримали препарат, не вибули з дослідження передчасно, які не були відсторонені від подальшої участі в дослідженні, і з якими не був втрачений контакт для подальшого спостереження до останнього візиту в період терапії. (2): включені також і дані добровольців, що не отримували препарат, але для яких була наявна причина для передчасного скасування подальшої терапії. (3): В усіх випадках причиною було відкликання поінформованої згоди. (4): Добровольці, які не завершили участь в дослідженні та не були відсторонені від подальшої участі в дослідженні.						
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна задача: <input type="checkbox"/> Підтвердження того, що отримання семаглутиду не призводить до неприйняттого збільшення ризику для серцево-судинної системи в порівнянні із плацебо у дорослих з цукровим діабетом 2 типу (Д2Т). Для цього слід було продемонструвати, що верхня межа двостороннього 95 %						

	<p>довірчого інтервалу (ДІ) значень коефіцієнту ризику при введенні семаглутиду в порівнянні з таким при введенні плацебо є нижчим за 1,8 за часом до першої важливої побічної реакції з боку серцево-судинної системи (MACE).</p> <p>Вторинні задачі:</p> <p>□ Оцінка безпеки та ефективності при довготривалому застосуванні семаглутиду дозами по 0,5 мг та 1,0 мг, один раз на тиждень, в порівнянні з плацебо, як додаткового засобу до стандартної терапії, для дорослих з Д2Т та високим ризиком виникнення реакцій з боку серцево-судинної системи.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Було проведене довготривале, багатоцентрове, міжнародне, рандомізоване, подвійне сліпе, в паралельних групах, контрольоване дослідження, для оцінки безпеки для серцево-судинної системи та віддалених наслідків застосування семаглутиду в порівнянні плацебо, в якості додатку до стандартної терапії, для чоловіків та жінок з Д2Т та високим ризиком явищ з боку серцево-судинної системи.</p> <p>Зовнішній незалежний комітет з оцінки явищ (EAC) був утворений для цього дослідження для проведення постійної оцінки маскованих даних щодо обраних явищ, а саме, потенційних важливих явищ з боку серцево-судинної системи (MACE), випадків смерті та заздалегідь визначених медичних явищ особливого інтересу (MESI).</p> <p>Незалежний, зовнішній комітет з моніторингу даних (DMC) був утворений для цього дослідження для проведення постійного нагляду, контролю безпеки в цьому дослідженні. Члени DMC мали доступ до немаскованих даних.</p> <p>Дослідження складалось з періоду скринінгу тривалістю до двох тижнів, візиту для рандомізації (візит 2), під час якого добровольців було рандомізовано (1:1:1) до груп отримання семаглутиду дозою 0,5 мг, семаглутиду дозою 1,0 мг чи плацебо відповідного об'єму один раз на тиждень, тривалість терапії становила 104 тижні, періоду для подальшого спостереження після терапії – п'ять тижнів.</p> <p>Тривалість дослідження в цілому частково залежала від явищ, його планувалось припинити, коли кількість добровольців з трикомпонентними MACE, підтвердженими EAC, сягне 122, але не раніше, ніж через 104 тижні після рандомізації останнього добровольця. Через велику фактичну кількість MACE, підтверджених EAC, що перебільшувала очікувану, запланована кількість MACE була досягнута раніше, ніж було прогнозовано. Таким чином, кожен доброволець отримував терапію протягом 104 тижнів, період подальшого спостереження тривав п'ять тижнів, отже, запланована тривалість участі в дослідженні для індивідуального добровольця становила 109 тижнів.</p> <p>Був передбачений фіксований режим збільшення дози до досягнення підтримувальної дози 0,5 мг чи 1,0 мг. Введення усім рандомізованим добровольцям починали з дози 0,25 мг. Після чотирьох тижнів терапії дозу збільшували (подвоювали). Отже, цільова доза 0,5 мг досягалась через чотири тижні терапії, а цільова доза 1,0 мг – через вісім тижнів терапії.</p> <p>Було заплановано, що добровольці відвідуватимуть дослідницький центр раз на місяць протягом перших шістьох місяців та кожні три місяців протягом подальшої участі в дослідженні, з щомісячною бесідою телефоном з дослідником в період між візитами.</p> <p>Були докладені старанні зусилля для отримання подальших даних для усіх рандомізованих добровольців. За добровольцями спостерігали протягом</p>

	<p>усієї участі в дослідженні незалежно від дотримання ними призначеної терапії чи вимог протоколу в цілому, винятком були лише випадки відкликання поінформованої згоди. Добровольців класифікували, як таких, з якими був втрачений контакт для подальшого спостереження, якщо вони не завершили участь в дослідженні на не відкликали поінформовану згоду. Дані щодо життєвого статусу таких добровольців намагались отримати аж до завершення збору даних. Добровольці, дані щодо життєвого статусу яких не були отримані, були класифіковані як такі, з якими був втрачений контакт для подальшого визначення життєвого статусу.</p> <p>Дослідникам наполегливо рекомендували призначати лікування, що забезпечить досягнення цільових значень (рекомендованих поточними протоколами) глікемічного контролю; отже, було дозволено призначення додаткових лікарських препаратів для зниження вмісту глюкози (за винятком препаратів, що впливають на шляхи інкретину, такі, як інші агоністи рецепторів ГПП-1, інгібітори DPP-4 чи прамлінітид), окрім досліджуваного препарату, для збереження глікемічного контролю, за рішенням дослідника. Рандомізація була проведена стратифіковано, для забезпечення рівномірного розподілу добровольців в стратах відповідно до трьох змінних стратифікації – свідчення наявності серцево-судинного захворювання до початку терапії (клінічних чи субклінічних), отримання інсуліну до початку терапії (не отримує, базальний інсулін чи премікс-інсулін), наявність ниркової недостатності, значення ШГФ &lt; 30 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> до початку терапії (наявна чи відсутня).</p> <p>Відповідно до дизайну дослідження добровольці з тяжкою нирковою недостатністю завжди потрапляли до страти «клінічні свідчення серцево-судинного захворювання».</p> <p>В цілому, було передбачено дев'ять страт.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Чоловіки чи жінки з Д2Т, віком <math>\geq 50</math> років на час скринінгу, з клінічними ознаками серцево-судинного захворювання, або віком <math>\geq 60</math> років, з субклінічними ознаками серцево-судинного захворювання, що не отримували раніше протидіабетичні препарати, або отримували один чи два протидіабетичні препарати для перорального застосування, або отримували нейтральний протамін Хагедорна (НПХ) інсулін, чи аналог інсуліну тривалої дії, чи премікс-інсулін, обидва типи інсуліну ізольовано чи в комбінації з одним чи двома протидіабетичними препаратами для перорального застосування, вміст HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 7,0</math> % на час скринінгу.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид, розчин для ін'єкцій (1,34 мг/мл, в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290), вводили дозами по 0,5 мг чи 1,0 мг, один раз на тиждень, в формі підшкірної (п/ш) ін'єкції, під шкіру стегна, передньої стінки черева чи верхньої частини руки, в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Номери серій (термін придатності): BV40330 (26 березня 2014), BV40398 (26 березня 2014), BV40439 (04 липня 2014), CV40054 (04 жовтня 2014), CV40076 (04 жовтня 2014), BV40434 (01 квітня 2015), BV40329 (26 липня 2015), CV40317 (10 жовтня 2015), CV40344 (10 жовтня 2015), DV40225 (07 травня 2017).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо до семаглутиду постачали в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290 по 1,5 мл та вводили в формі п/ш ін'єкції, як семаглутид, дозами по 0,5 мг чи 1,0 мг. Склад плацебо відповідав складу лікарського препарату, семаглутиду, за винятком вмісту активного фармацевтичного інгредієнта. Номери серій плацебо (термін придатності): BV40314 (23 березня 2014), BV40320 (23 березня 2014), BV40377 (23 березня 2014),</p>

	CV40023 (01 квітня 2015), CV40075 (01 жовтня 2014), CV40023 (01 квітня 2015), BV40438 (01 квітня 2015), CV40139 (29 липня 2015), DV40039 (13 лютого 2016), DV40231 (05 травня 2017).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Здійснювали оцінку наступних параметрів ефективності: вміст гліколізованого гемоглобіну (HbA <sub>1c</sub> ), маса тіла, вміст глюкози в плазмі крові натще, артеріальний тиск (систоличний та діастолічний), профіль ліпідів (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди та вільні жирні кислоти), кількість добровольців, яким необхідне призначення додаткових препаратів для зниження вмісту глюкози, оцінки наслідків, надані добровольцями, анкета (SF-36v2TM).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювали наступні параметри безпеки: побічні реакції в період терапії (ІПР, включно із заздалегідь визначеними MESI, за оцінкою незалежного зовнішнього комітету), гіпоглікемічні епізоди, частота пульсу та результати лабораторних аналізів для оцінки безпеки.
18. Статистичні методи	<p>Розрахунок об'єму вибірки ґрунтувався на передбачуваній річній частоті первинних явищ 1,98 % в кожній групі, вибутті менш за 10,0 % добровольців, середньої тривалості спостереження 2,1 роки та істинному коефіцієнту ризику 1,0. Відповідно до цих припущень слід було рандомізувати 3260 добровольців для отримання 122 добровольців з первинним наслідком, що забезпечує 90 % статистичну силу 90 % для спростування коефіцієнту ризику, що дорівнює 1,8.</p> <p><b>Набори даних для аналізу</b></p> <p>Наступні набори даних для аналізу були визначені в протоколі та уточнені в плані статистичного аналізу, до зняття маскування даних, а також згідно з вимогами ICH-E9 (Міжнародна конференція з гармонізації):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Повний набір даних для аналізу (FAS): дані усіх рандомізованих добровольців. Статистичний аналіз даних з FAS був проведений з дотриманням принципу «потреби в лікуванні» (ІТТ), добровольців, дані яких були включені до аналізу, класифікували, як «рандомізованих»,</li> <li><input type="checkbox"/> Набір даних для оцінки безпеки (SAS): дані усіх добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольців, дані яких були включені до SAS, враховували при аналізі з урахуванням дослідженого препарату, отриманого протягом більшості періоду терапії. Їх класифікуватимуть як таких, що «отримували препарат».</li> </ul> <p><b>Періоди спостереження</b></p> <p>В цьому дослідженні були визначені два періоди спостереження:</p> <p><b>Період спостереження в період участі в дослідженні:</b> період часу, протягом якого добровольців розглядали, як добровольців дослідження, під час якого був запланований систематичний збір даних, починаючи зі дня рандомізації і до завершення участі в дослідженні, визначеного для добровольців, що завершили участь в дослідженні, як візит на етапі завершення участі в дослідженні або смерть, за першою з цих подій, а для добровольців, відсторонених від подальшої участі та добровольців, з якими було втрачено контакт для подальшого спостереження, як останній безпосередній контакт добровольця з дослідницьким центром.</p> <p><b>Період спостереження під час проведення терапії:</b> частина періоду спостереження в період участі в дослідженні, протягом якого добровольці, як вважалось, отримували досліджуваний препарат, починаючи з дати отримання першої дози досліджуваного препарату та завершуючи датою</p>

завершення реалії, визначеної, як візит після завершення терапії через п'ять тижнів після отримання добровольцем останньої дози, дата отримання останньої дози плюс 42\* дні чи завершення участі добровольця в дослідженні, за першою з цих подій (\* для кінцевих параметрів ефективності та безпеки, відмінних від ЕКГ, явищ, яким надавали оцінку, НЯ та гіпоглікемічних епізодів, тривалість періоду для виявлення становила 7 днів, а не 42 дні).

#### **Первинний аналіз**

Первинний кінцевий параметр:

Час від рандомізації до першого MACE, визначеного, як смерть внаслідок серцево-судинного явища, ІМ без летального наслідку чи інсульт без летального наслідку.

Аналіз за первинним кінцевим параметром ґрунтувався на даних FAS, отриманих протягом періоду участі в дослідженні. Для аналізу за первинним кінцевим параметром була використана стратифікована модель Кокса пропорційних ризиків з урахуванням терапевтичної групи, як фіксованого фактору. Модель була стратифікована за усіма можливими комбінаціями трьох факторів стратифікації, застосованих в процедурі рандомізації (в цілому, дев'ять рівнів). Дані добровольців, у яких явища були відсутні, були цензуровані після завершення спостереження в період участі в дослідженні. Аналіз розглядали, як підтверджувальний.

Був проведений заздалегідь передбачений аналіз чутливості за первинним кінцевим параметром, із застосуванням альтернативного методу відбору даних добровольців та стратегії цензурування даних щодо експозиції та терапії. Пошуковий аналіз за первинним кінцевим параметром був проведений за даними підгруп добровольців, визначених за демографічними параметрами та захворюванням до початку терапії, ґрунтуючись на даних FAS, отриманих при спостереженні в період участі в дослідженні. Аналіз даних кожної з підгруп за первинним кінцевим параметром був проведений з використанням стратифікованої моделі Кокса пропорційних ризиків з урахуванням взаємодії між терапією (семаглутид, плацебо) та відповідної підгрупи, к фіксованого фактору.

#### **Аналіз за вторинними кінцевими параметрами**

*Допоміжні кінцеві параметри, вторинні дані щодо часу до явища, для оцінки за первинною задачею*

Наступні вторинні дані щодо часу до явища були використані, як додаткові кінцеві параметри для оцінки за первинною задачею:

Час від рандомізації до першого композитного явища з боку серцево-судинної системи, визначеного, як MACE, реваскуляризація (коронарних чи периферичних судин), нестабільна стенокардія, в зв'язку з якою необхідна госпіталізація чи госпіталізація в зв'язку з серцевою недостатністю.

Час від рандомізації до кожного з компонентів з композитного явища з боку серцево-судинної системи.

Час від рандомізації до смерті, незалежно від причин, ІМ без летального наслідку чи інсульту без летального наслідку.

Усі вищезазначені явища, за винятком реваскуляризації периферичних судин, мали бути підтверджені ЕАС. Перелік термінів переважного вжитку, відповідних реваскуляризації периферичних судин, був складений ретроспективно. Дані щодо часу до зазначених кінцевих точок аналізували так саме, як і дані за первинним кінцевим параметром.

*Підтверджувальні кінцеві параметри ефективності за вторинними*

### **задачами**

Наступні вторинні кінцеві параметри ефективності були класифіковані, як підтверджувальні:

- Зміна маси тіла (кг) за період від до початку терапії до тижня 104.
- Зміна за період від до початку терапії до тижня 30 HbA<sub>1c</sub> у добровольців, що отримували премікс-інсулін до початку терапії.
- Зміна за період від до початку терапії до тижня 30 HbA<sub>1c</sub> у добровольців, що отримували препарати сульфонілсечовини, ізольовано, до початку терапії.

За кожним з цих трьох кінцевих параметрів були перевірені дві гіпотези:

- Вища ефективність семаглутиду, по 1,0 мг, в порівнянні з плацебо.
- Вища ефективність семаглутиду, по 0,5 мг, в порівнянні з плацебо.

Перевага, або за зміною вмісту HbA<sub>1c</sub>, або за зміною маси тіла, вважалась підтвердженою, якщо верхня межа двостороннього 95 % ДІ розрахункового показника при отриманні різних препаратів була нижчою за 0 % чи 0 кг, відповідно.

Аналіз ґрунтувався на даних FAS, отриманих при спостереженні в період участі в дослідженні. Дані за усіма кінцевими параметрами аналізували з використанням змішаної моделі для багаторазових вимірювань (MMRM); усі вимірювання після початку терапії, отримані під час запланованих візитів, були включені до моделі в якості залежних змінних. Дані щодо виду терапії (три рівні: семаглутид по 0,5 мг, семаглутид по 1,0 мг, плацебо) та стратифікації (дев'ять рівнів) були включені в якості фіксованих чинників, а значення, отримані до початку терапії, були включені в якості коваріати, з гніздуванням за візитом. Щодо HbA<sub>1c</sub>, до моделі були включені взаємодія між терапевтичною групою та відповідною підгрупою (два рівні за ізольованим застосуванням препаратів сульфонілсечовини, три рівні за застосуванням інсуліну). Для аналізу індивідуальних даних використовували модель неструктурованої коваріації.

Був проведений аналіз чутливості, за різними показниками, для оцінки надійності результатів підтверджувального аналізу ефективності.

### **Підтверджувальні кінцеві параметри ефективності за вторинними задачами**

#### **Тривалі кінцеві параметри ефективності:**

Зміна за період від до початку терапії до останньої оцінки протягом періоду терапії:

- маси тіла
- вмісту HbA<sub>1c</sub> та глюкози в плазмі крові натще
- профілю ліпідів, включно з вмістом загального холестерину, холестерину ЛПВЩ, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів та вільних жирних кислот
- систолічного та діастолічного артеріального тиску

Зміна за період від до початку терапії до останньої оцінки протягом періоду терапії оцінок результатів, наданих добровольцями (PRO), за анкетною SF-36v2™.

Аналіз за тривалими кінцевими параметрами ефективності ґрунтувався на даних FAS, отриманих при спостереженні в період участі в дослідженні, із застосуванням моделі MMRM. До моделі були включені дані щодо виду терапії (чотири рівні: семаглутид по 0,5 мг, семаглутид по 1,0 мг, плацебо по 0,5 мг, плацебо по 1,0 мг) та стратифікації (дев'ять рівнів) в якості фіксованих чинників, а відповідні значення, отримані до початку терапії, були включені в якості коваріати, з гніздуванням за візитом. Для аналізу

індивідуальних даних використовували модель неструктурованої коваріації. Аналіз з використанням моделей ANCOVA наявних даних за останньою оцінкою в період участі в дослідженні та в період терапії був класифікований, як аналіз чутливості.

**Категорійні кінцеві параметри ефективності**

Потреба в додатковому препараті для зниження вмісту глюкози (Так чи Ні).

Дані за цим кінцевим параметром аналізували з використанням моделі логістичної регресії з урахуванням виду терапії (чотири рівні: семаглутид по 0,5 мг, семаглутид по 1,0 мг, плацебо по 0,5 мг, плацебо по 1,0 мг) та стратифікації (дев'ять рівнів) в якості фіксованих чинників, та вмісту HbA<sub>1c</sub> до початку терапії в якості коваріати. Аналіз ґрунтувався на даних FAS, отриманих при спостереженні в період участі в дослідженні.

**Кінцеві параметри «час до явища» (мікросудинні явища):**

Час від рандомізації до першого прояву ускладнення діабетичної ретинопатії, визначеного, як потреба або в фотокоагуляції сітківки, або в терапії із застосуванням препаратів для введення в скловидне тіло ока, чи крововилив в скловидне тіло ока, чи зумовлена діабетом сліпота (визначена, як гострота зору за Снелленом, 20/200 [6/60] чи нижча, чи поле зору, менше за 20 градусів, на оці з кращим зором з найкращою можливою корекцією).

Час від рандомізації до першого прояву нефропатії чи загострення нефропатії, визначеної за розвиток стійкої макроальбуміурії (> 300 мг/г), чи стійке підвищення вдвічі вмісту креатиніну в сироватці крові та кліренс креатиніну після модифікації дієти при захворювання нирок (MDRD) ≤ 45 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>, чи потреба в постійній замісній терапії для компенсації ниркової недостатності (при відсутності гострої зворотної причини), чи смерть внаслідок ниркового захворювання.

Дані за цими кінцевими параметрами, час до явища, аналізували так саме, як і дані за первинними кінцевими параметрами.

**Ретроспективний** пошуковий аналіз даних щодо часу до розвитку першого ускладнення діабетичної ретинопатії був проведений за підгрупами демографічних даних та характеристик захворювання до початку терапії, з використанням даних FAS, отриманих при спостереженні в період участі в дослідженні. Застосована модель статистичного аналізу була подібна до такої для аналізу даних підгруп за первинним кінцевим параметром.

На додаток, був проведений ретроспективний проміжний аналіз даних щодо впливу швидкого зміну вмісту глюкози в крові на час до першого ускладнення діабетичної ретинопатії. Для цього аналізу була застосована не стратифікована модель Кокса пропорційних ризиків, до якої, на додаток до виду терапії (семаглутид, плацебо), в якості фіксованого чинника, була включена «зміна вмісту HbA<sub>1c</sub> (%-пунктів) через 16 тижнів» в якості коваріати, а також фактори, класифіковані, і як прогностичні для зниження вмісту HbA<sub>1c</sub>, і як фактори ризику діабетичної ретинопатії. Цими факторами були «вміст HbA<sub>1c</sub> до початку терапії», «ретинопатія до початку терапії» (так, ні, невідомо/дані відсутні) та «тривалість діабету на час до початку терапії». Зміна вмісту HbA<sub>1c</sub> через 16 тижнів була використана в якості замісника показника швидкої зміни вмісту глюкози в крові.

**Інші вторинні кінцеві параметри безпеки:**

Кінцеві параметри безпеки підсумовували з використанням даних SAS,

отриманих в період терапії, та даних FAS, отриманих в період участі в дослідженні.

Заздалегідь визначені в Медичному словнику для регуляторної діяльності (MedDRA) групи, що склалися із термінів переважного вжитку, заздалегідь визначених глобальним відділом безпеки компанії А/Т Ново Нордиск, оцінювали з використанням MedDRA, редакція 18.0. Епізоди гіпоглікемії класифікували за класифікацією гіпоглікемії компанії А/Т Ново Нордиск та ADA (Американська діабетична асоціація). Дані щодо частоти пульсу, вмісту амілази, ліпази та співвідношенні вмісту альбуміну в сечі / креатиніну (UACR) аналізували окремо, з використанням такої саме MMRM методики, як і для тривалих кінцевих параметрів ефективності, та відповідного значення до початку терапії в якості коваріати. Усі результати лабораторних аналізів підсумовували та оцінювали методами описової статистики. Дані щодо утворення антитіл до семаглутиду підсумовували методами описової статистики, окремо для кожної терапевтичної групи, за даними FAS за період участі в дослідженні.

**Аналіз даних щодо часу до явища – підтверджені ЕАС новоутворення**

Ретроспективні моделі Кокса пропорційних ризиків, подібні до застосованих для аналізу за первинними кінцевими параметрами, були використані для оцінки даних щодо часу до першого новоутворення. Був проведений окремий аналіз даних щодо кожного новоутворення з урахуванням злоякісності та злоякісного новоутворення за органом його появи.

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

Чотири терапевтичні групи (семаглутид по 0,5 мг, семаглутид по 1,0 мг, плацебо по 0,5 мг, плацебо по 1,0 мг) були добре збалансовані за демографічними характеристиками включених добровольців та за характеристиками до початку терапії, відповідна інформація щодо груп отримання семаглутиду та плацебо наведена нижче. Демографічні характеристики та характеристики до початку терапії за категорійними змінними, резюме, FAS

	Сема		Плацебо		В цілому	
	N	%	N	%	N	%
Кількість добровольців	1648		1649		3297	
Стать						
Жіноча	635	(38,5)	660	(40,0)	1295	(39,3)
Чоловіча	1013	(61,5)	989	(60,0)	2002	(60,7)
Расова приналежність						
Білі	1384	(84,0)	1352	(82,0)	2736	(83,0)
Чорношкірі чи афроамериканці	108	(6,6)	113	(6,9)	221	(6,7)
Азіати	121	(7,3)	152	(9,2)	273	(8,3)
Американці індіанці чи автохтонні мешканці Аляски	3	(0,2)	7	(0,4)	10	(0,3)
Автохтонні мешканці Гавайських та інших Тихоокеанських островів	3	(0,2)	0	(0,0)	3	(0,1)
Інші	29	(1,8)	25	(1,5)	54	(1,6)
Етнічна приналежність						
Латиноамериканці	256	(15,5)	254	(15,4)	510	(15,5)
Не латиноамериканці	1392	(84,5)	1395	(84,6)	2787	(84,5)
Тютюнокуріння						
Поточний курець	204	(12,4)	202	(12,2)	406	(12,3)
Ніколи не курив	754	(45,8)	739	(44,8)	1493	(45,3)
Курив раніше	690	(41,9)	707	(42,9)	1397	(42,4)
Невідомо					1 (0,1)	1 (0,0)
Ниркова недостатність						
Нормальні ниркові функції	493	(29,9)	497	(30,1)	990	(30,0)

Ниркова недостатність низького ступеня тяжкості	686	(41,6)	682	(41,4)	1368	(41,5)
Ниркова недостатність середнього ступеня тяжкості	423	(25,7)	409	(24,8)	832	(25,2)
Ниркова недостатність високого ступеня тяжкості	41	(2,5)	54	(3,3)	95	(2,9)
Кінцева стадія ниркового захворювання	5	(0,3)	7	(0,4)	12	(0,4)
Застосування інсуліну						
Не застосовувався	692	(42,0)	692	(42,0)	1384	(42,0)
Базальний інсулін	515	(31,3)	531	(32,2)	1046	(31,7)
Премікс-інсулін	441	(26,8)	426	(25,8)	867	(26,3)
Ізольоване застосування препаратів сульфонілсечовини						
Ні	1589	(96,4)	1585	(96,1)	3174	(96,3)
Так	59	(3,6)	64	(3,9)	123	(3,7)
Наявність клінічних ознак серцево-судинного захворювання						
Ні	295	(17,9)	267	(16,2)	562	(17,0)
Так	1353	(82,1)	1382	(83,8)	2735	(83,0)

Сема: семаглутид, N: кількість добровольців, %: відсоток добровольців, ІМТ: індекс маси тіла, MDRD: модифікація дієти в зв'язку із захворюванням нирок, рШГФ (eGFR): розрахункова швидкість гломерулярної фільтрації, показники «до початку терапії» визначені, як результат останнього визначення до введення препарату. Категорії ниркових функцій визначені за рШГФ після MDRD.

Демографічні характеристики та характеристики до початку терапії за тривалими змінними, резюме, FAS

	Сема		Плацебо		В цілому	
	Середнє	СВ	Середнє	СВ	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 <sup>2</sup> )	32,80	6,23	32,80	6,16	32,80	6,20
Окружність талії (см)	110,1	14,67	110,3	14,86	110,2	14,76
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,70	1,45	8,70	1,47	8,70	1,46
HbA <sub>1c</sub> (ммоль/моль)	71,59	15,90	71,55	16,11	71,57	16,01
Вміст глюкози в плазмі крові натще (ммоль/л)	10,22	3,72	10,28	3,65	10,25	3,68
Вміст глюкози в плазмі крові 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
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 (ударів/хв.)	72,11	11,05	71,98	10,77	72,05	10,91
Холестерин ЛПНЩ, розрахований (ммоль/л)	2,32	0,95	2,33	0,99	2,33	0,97
Холестерин ЛПНЩ, розрахований (мг/дл)	89,67	36,84	90,08	38,13	89,87	37,49
Холестерин ЛПВЩ, розрахований (ммоль/л)	1,18	0,33	1,17	0,33	1,17	0,33
Холестерин ЛПВЩ, розрахований (мг/дл)	45,45	12,72	45,21	12,61	45,33	12,66
MDRD ШГФ «розрахований» (мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> )	75,88	25,88	76,39	27,19	76,13	26,54

Сема: семаглутид, СВ: стандартне відхилення, MDRD: модифікація дієти в зв'язку із захворюванням нирок, ШГФ eGFR): швидкість гломерулярної фільтрації. Показники до початку терапії визначені, як результат останнього визначення до введення препарату. Індекс маси тіла розрахований, як співвідношення маси тіла до зросту, за показниками, отриманими до початку терапії.

20. Результати ефективності

**Підтверджувальні вторинні кінцеві параметри – зміна маси тіла через 104 тижні**

□ Перевага семаглутиду по 0,5 мг та 1,0 мг за зниженням маси тіла за період до початку терапії до тижня 104 була продемонстрована порівнянням із сукупними даними при застосуванні плацебо, розрахункова різниця при введенні різних препаратів становила -2,95 кг [-3,47; -2,44]<sub>95%ДІ</sub> та -4.,7 кг [-4,78; -3,75]<sub>95%ДІ</sub> при введенні семаглутиду по 0,5 мг та 1,0 мг, відповідно. В порівнянні з середнім значенням до початку терапії, 92,09 кг, зниження маси тіла через 104 тижні було більшим в групах отримання семаглутиду по 0,5 мг (3,57 кг) та 1,0 мг (4,88 кг) в порівнянні з сукупними даними при застосуванні плацебо (0,62 кг).

□ Надійність отриманих результатів була підтверджена даними трьох аналізів чутливості, якими була продемонстрована вірогідна розрахована різниця при отриманні різних препаратів, порівняна з такою, розрахованою при проведенні первинного аналізу.

**Підтверджувальні вторинні кінцеві параметри – зміна вмісту HbA<sub>1c</sub> через 30 тижнів**

□ Перевага застосування семаглутиду по 0,5 мг та 1,0 мг для зниження вмісту HbA<sub>1c</sub> за період від до початку терапії до 30 тижня у добровольців з підгруп, що отримували препарат сульфонілсечовини, ізольовано, чи премікс-інсулін до початку терапії, була продемонстрована в порівнянні з сукупними даними при застосуванні плацебо.

– Для добровольців, що отримували препарат сульфонілсечовини, ізольовано, до початку терапії, розрахункова різниця при отриманні різних препаратів становила -1,74%-пункти [-2,28; -1,19]<sub>95%ДІ</sub> та -1,64%-пункти [-2,16; -1,12]<sub>95%ДІ</sub> при отриманні семаглутиду по 0,5 мг та 1,0 мг, відповідно, в порівнянні з сукупними даними при застосуванні плацебо.

– Для добровольців, що отримували премікс-інсулін до початку терапії, розрахункова різниця при отриманні різних препаратів становила -0,86%-пунктів [-1,06; -0,66]<sub>95%ДІ</sub> та -1,37%-пунктів [-1,57; -1,17]<sub>95%ДІ</sub> при отриманні семаглутиду по 0,5 мг та 1,0 мг, відповідно, в порівнянні з сукупними даними при застосуванні плацебо.

– Надійність результатів, отриманих для кожної з підгруп, за підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами була підтверджена даними п'ятьох аналізів чутливості, якими продемонстрована вірогідна розрахункова різниця при отриманні різних препаратів, порівняння з результатами первинного аналізу.

**Допоміжні вторинні кінцеві параметри ефективності HbA<sub>1c</sub> через 104 тижні:**

□ Через 104 тижні, зниження вмісту HbA<sub>1c</sub> при отриманні семаглутиду по 0,5 мг (-1,09%-пункти) та 1,0 мг (-1.41%-пункти) було більшим, ніж при отриманні плацебо по 0,5 мг (-0,44%-пункти) та плацебо по 1,0 мг (-0,36%-пункти). Семаглутид, по 0,5 мг та 1,0 мг вірогідно знижував вміст HbA<sub>1c</sub> в порівнянні з показниками у відповідних групах плацебо, розрахункова різниця при отриманні різних препаратів становила -0,66%-пункти [-0,80; -0.52]<sub>95%ДІ</sub> та -1,05%-пункти [-1,19; -0,91]<sub>95%ДІ</sub>.

**Потреба в додаткових лікарських препаратах для зниження вмісту глюкози:**

□ Через 104 тижні кількість добровольців з груп отримання семаглутиду по 0,5 мг та 1,0 мг (21 % та 19 %), яким були необхідні додаткові препарати для зниження вмісту глюкози в крові в період участі в дослідженні, була меншою ніж в групах застосування плацебо по 0,5 мг та

1,0 мг (42 % та 39 %) для забезпечення цільових значень глікемічного контролю. Розрахункові коефіцієнти ризику становили 0,33 [0,27; 0,42]<sub>95%ДІ</sub> та 0,35 [0,27; 0,44]<sub>95%ДІ</sub> при отриманні семаглутиду по 0,5 мг та 1,0 мг, відповідно, в порівнянні з показниками у відповідних групах плацебо.

□ Через 30 тижнів додавання лікарських препаратів для зниження вмісту глюкози не покращувало ефект терапії із застосуванням семаглутиду для добровольців з підгруп отримання премікс-інсуліну та препаратів сульфонілсечовини, ізольовано.

– Кількість добровольців, яким були призначені додаткові препарати для зниження вмісту глюкози в крові, в підгрупі добровольців, що отримували премікс-інсулін до початку терапії, в усіх трьох терапевтичних групах була низькою, вірогідна різниця при отриманні семаглутиду по 0,5 мг (6,3 %) чи семаглутиду по 1,0 мг (3,7 %) в порівнянні з сукупними даними при застосуванні плацебо (4,7 %) була відсутня.

– Кількість добровольців, яким були призначені додаткові препарати для зниження вмісту глюкози в крові, в підгрупі добровольців, що отримували препаратів сульфонілсечовини, ізольовано, до початку терапії, була вірогідно нижчою при отриманні семаглутиду по 0,5 мг (3,6 %) та представлялась нижчою при отриманні семаглутиду по 1,0 мг (12,9 %) в порівнянні з сукупними даними при застосуванні плацебо (31,3 %).

#### **Метаболічне перетворення глюкози:**

□ Вміст глюкози в плазмі крові натще знижувався вірогідно більше через 104 тижні в порівнянні з показниками до початку терапії при отриманні семаглутиду по 0,5 мг та 1,0 мг порівняно з показниками для відповідних груп плацебо, розрахункова різниця при отриманні різних препаратів становила -0,72 ммоль/л [-1,06; -0,38]<sub>95%ДІ</sub> та -1,22 ммоль/л [-1,56; -0,88]<sub>95%ДІ</sub>, відповідно (-13,05 мг/дл [-19,17; -6,94]<sub>95%ДІ</sub> та -22,03 мг/дл [-28,15; -15,91]<sub>95%ДІ</sub>).

#### **Ліпіди:**

□ В цілому, вміст ліпідів в циркулюючій крові покращувався при отриманні семаглутиду по 1,0 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо по 1,0 мг, хоча ця різниця була помірною.

– При отриманні семаглутиду по 1,0 мг, вміст вільних жирних кислот, холестерину ЛПВЩ та тригліцеридів вірогідно покращувався через 104 тижні в порівнянні з показниками при отриманні плацебо по 1,0 мг, розрахункова різниця при отриманні різних препаратів становила 0,92 [0,88; 0,96]<sub>95%ДІ</sub>, 1,04 [1,02; 1,06]<sub>95%ДІ</sub> та 0,93 [0,89; 0,97]<sub>95%ДІ</sub>, відповідно, тоді як вірогідна різниця за вмістом загального холестерину та холестерину ЛПНЩ виявлена не була.

– При отриманні семаглутиду по 0,5 мг, вміст загального холестерину та холестерину ЛПНЩ вірогідно покращився через 104 тижні в порівнянні з показниками при отриманні плацебо по 0,5 мг, розрахункова різниця при отриманні різних препаратів становила 0,97 [0,95; 1,00]<sub>95%ДІ</sub> та 0,96 [0,93; 0,99]<sub>95%ДІ</sub>, відповідно, тоді як вірогідна різниця за вмістом вільних жирних кислот, холестерину ЛПВЩ та тригліцеридів виявлена не була.

#### **Артеріальний тиск:**

□ Систолічний артеріальний тиск вірогідно знизився через 104 тижні при отриманні семаглутиду по 1,0 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо по 1,0 мг, розрахункова різниця при отриманні різних препаратів становила -2,59 мм рт.ст. [-4,09; -1,08]<sub>95%ДІ</sub>, тоді як вірогідна різниця при отриманні семаглутиду по 0,5 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо по 0,5 мг виявлена не була.

	<p>□ Діастолічний артеріальний тиск вірогідно не змінився при отриманні семаглутиду в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.</p> <p><b>Оцінка результатів, надана добровольцями:</b></p> <p>□ Оцінки за розділами психічного та фізичного стану анкети SF-36v2TM вірогідно покращились при отриманні семаглутиду по 1,0 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо по 1,0 мг, тоді як вірогідна різниця при отриманні семаглутиду по 0,5 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо по 0,5 мг виявлена не була.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Протягом 104 тижнів терапії семаглутид, як правило, був безпечним та добре переносився, в цілому, показники безпеки та переносимості відповідали таким при застосуванні інших агоністів ГПП-1Р.</p> <p><b>Загальний профіль безпеки, ПР</b></p> <p>□ В цілому, 132 добровольці померли за період проведення дослідження (від рандомізації до завершення збору даних). З них 122 добровольці (3,7 %) померли протягом 2-річного періоду участі в дослідженні, за оцінкою ЕАС, решта 10 випадків смерті (5 при отриманні семаглутиду та 5 при отриманні плацебо) відбулись після завершення періоду участі в дослідженні та до завершення збору даних. Зі 122 смертей в період участі в дослідженні, 90 смертей були класифіковані, як смерті внаслідок явищ з боку серцево-судинної системи (підтвержені смерті внаслідок явищ з боку серцево-судинної системи та смерті внаслідок невстановлених причин), що відповідає рівню смертності 1,2, 1,4 та 1,4 смерті на 100 пацієнто-років спостереження при отриманні семаглутиду по 0,5 мг, 1,0 мг та плацебо, відповідно. Ще 32 смерті в період участі в дослідженні були класифіковані, не як смерті внаслідок явищ з боку серцево-судинної системи, що відповідає рівню смертності 0,5, 0,5 та 0,4 смерті на 100 пацієнто-років спостереження при отриманні семаглутиду по 0,5 мг, 1,0 мг та плацебо, відповідно. Типи ПР з летальним наслідком були подібними при отриманні семаглутиду та плацебо.</p> <p>□ Кількість добровольців, що повідомили про ПР була однаковою при отриманні семаглутиду та плацебо (0,5 мг: 88,9 %; 1,0 мг: 88,2 %; плацебо: 88,4%), тоді як відповідна кількість при отриманні семаглутиду була вищою ніж при отриманні плацебо (0,5 мг: 334,7 реакції на 100 пацієнто-років експозиції (PYE); 1.0 мг: 350,2 реакції на 100 PYE; плацебо: 313,2 реакції на 100 PYE). Різниця була зумовлена, головним чином, частішими реакціями з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), повідомленими при отриманні семаглутиду в порівнянні з плацебо.</p> <p>□ Більшість ПР були низького чи середнього ступеня тяжкості, більшість ПР у добровольців минула чи минала на час завершення участі в дослідженні.</p> <p>□ Найчастішими ПР у добровольців, що отримували семаглутид, були реакції з боку системи органів та класів (СОК) порушення з боку ШКТ (нудота, блювання та діарея), тоді як найчастішими ПР у добровольців, що отримували плацебо, були реакції за СОК «інфекції та паразитарні інвазії».</p> <p>□ Кількість добровольців, що повідомили про серйозні побічні реакції (СПР) при отриманні семаглутиду була нижчою, ніж при отриманні плацебо (0,5 мг: 32,1 %; 1.0 мг: 29,3 %; плацебо: 34,9 %). Лише частина серйозних ПР з боку ШКТ при отриманні семаглутиду була вищою, ніж при отриманні плацебо. Інші послідовні тенденції повідомлених СПР добровольцями різних терапевтичних груп чи за термінами переважного вжитку виявлені не були. Як і очікувалось для популяції добровольців,</p>

включених в це дослідження для оцінки наслідків для серцево-судинної системи, найчастішими СПР належали до СОК порушення з боку серцево-судинної системи в усіх терапевтичних групах.

□ Кількість добровольців з ПР, що стали причиною передчасної відміни терапії, при отриманні семаглутиду (0,5 мг: 11,5 %; 1,0 мг: 14,5 %) була більшою, ніж при отриманні плацебо (6,7 %). Ця різниця при отриманні різних препаратів була зумовлена, головним чином, ПР з боку ШКТ, які виникали в період перших 20 тижнів. Після 30 – 35 тижня частота ПР, що стали причиною передчасної відміни терапії, була однаковою в усіх терапевтичних групах.

□ Всупереч більшій кількості ПР з боку ШКТ при отриманні семаглутиду по 1,0 мг, загальний профіль безпеки залишився незмінним для добровольців, що отримували препарат високою підтримувальною дозою.

#### **Гіпоглікемія**

□ Приблизно по 20 % добровольців з кожної терапевтичної групи повідомили про один чи більше епізод «тяжкої чи підтвердженою результатом тесту на вміст глюкози в крові симптоматичної гіпоглікемії».

□ Статистично вірогідна різниця при отриманні семаглутиду та плацебо, за кількістю епізодів чи добровольців, що перенесли тяжкий чи підтверджений результатом тесту на вміст глюкози в крові епізод симптоматичної гіпоглікемії, включно з епізодами вночі, виявлена не була.

□ Було повідомлено лише про кілька епізодів тяжкої гіпоглікемії (68 в цілому), вони були рівномірно розподілені по терапевтичним групам. Усі добровольці одужали після тяжких епізодів.

□ Як правило, на час епізоду, більшості епізодів тяжкої чи підтвердженою результатом тесту на вміст глюкози в крові симптоматичної гіпоглікемії добровольці отримували препарат сульфонілсечовини та/або інсулін, в якості препаратів стандартної терапії.

#### **Проблеми безпеки особливого інтересу**

##### ***Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:***

□ Частота ПР з боку ШКТ при отриманні семаглутиду по 0,5 мг та 1,0 мг була вищою, ніж при отриманні плацебо (81,2, 94,9 та 40,5 явищ на 100 РУЕ відповідно). Найчастішими ( $y \geq 5$  % добровольців) повідомленими ПР були «нудота», «діарея», «блювання», «закреп», «диспепсія», «абдомінальний біль в верхній частині черева» та «абдомінальний біль», більшість реакцій були несерйозними, низького чи середнього ступеня тяжкості.

□ Більшість реакцій виникла протягом перших 3 – 4 місяців терапії, медіана тривалості ПР з боку ШКТ «нудота», «діарея» та «блювання» становила 2 – 7 днів в усіх трьох терапевтичних групах (семаглутид по 0,5 мг та 1,0 мг і плацебо).

##### ***Порушення з боку серцево-судинної системи:***

□ Результати за усіма реакціями з боку серцево-судинної системи, підтвердженими ЕАС, та ПР з боку серцево-судинної системи, ідентифікованими шляхом пошуку за термінами MedDRA, підтвердили висновки, що ґрунтуються на аналізі даних щодо часу до першого явища, проведеного ЕАС, щодо першого явища з боку серцево-судинної системи.

□ У добровольців, що отримували семаглутид по 0,5 мг та 1,0 мг, було виявлено вірогідне збільшення частоти пульсу за період від до початку терапії і до завершення терапії, в порівнянні з показниками при отриманні плацебо, 2,75 ударів/хв. [1,75; 3,75]<sub>95%ДІ</sub> та 3,20 ударів/хв. [2,20; 4,21]<sub>95%ДІ</sub>, відповідно.

**Панкреатит:**

□ Частота підтверджених ЕАС реакцій панкреатиту була збалансованою при отриманні семаглутиду та плацебо (семаглутид 0,5 мг: 5 реакцій; семаглутид 1,0 мг: 3 реакції; плацебо: 10 реакцій).

□ Розраховані коефіцієнти співвідношення при отриманні різних препаратів вмісту ліпази та амілази за період від до початку до завершення терапії (тиждень 104) був вірогідно вищим при отриманні семаглутиду обома дозами в порівнянні з такими при отриманні плацебо (0,5 мг: 1,26 [1,20; 1,32]<sub>95%дi</sub> та 1,11 [1,08; 1,14]<sub>95%дi</sub>, відповідно; 1,0 мг: 1,32 [1,26; 1,39]<sub>95%дi</sub> та 1,17 [1,13; 1,20]<sub>95%дi</sub>, відповідно). Клінічна значущість цих даних наразі невідома.

□ У дуже невеликої кількості добровольців з вмістом ліпази та/або амілази на рівні, що в >3х рази перевищував верхню межу норми (ВМН), розвився підтверджений КАС панкреатит. Наявні дані не підтверджують думку, що підвищення вмісту ферментів підшлункової залози при отриманні семаглутиду є прогностичним фактором розвитку панкреатиту, хоча добре відомий зв'язок між підтвердженим діагнозом панкреатит та підвищенням вмісту ліпази та/або амілази зберігається.

**Порушення з боку гепатобіліарної системи:**

□ Кількість добровольців з ПР з боку жовчного міхура (3,5 %, 3,2 % та 3,4 %) та СПР (1,3 %, 0,5 % та 1,2 %) була однаковою в групах отримання семаглутиду по 0,5 та 1,0 мг і в групах плацебо, відповідно. При отриманні семаглутиду найчастішими ПР з боку жовчного міхура були холелітіаз, лише кілька реакцій були серйозними чи тяжкими; кількість добровольців, у яких виникли ці реакції, була однаковою при отриманні семаглутиду та плацебо.

□ Кількість добровольців з підвищенням вмісту аланін амінотрансферази (АЛТ) чи аспартат амінотрансферази (АСТ) до рівня, що перевищував в > 3 чи >5 раз ВМН, була низькою, та однаковою в групах отримання семаглутиду (по 0,5 та 1,0 мг) та плацебо. У шістьох (6) добровольців з одночасним підвищенням вмісту АЛТ/АСТ до рівня, що перевищував в >3 рази ВМН, та загального білірубину до рівня, що перевищував в >2 рази ВМН (1 при отриманні семаглутиду по 0,5 мг; 2 при отриманні семаглутиду по 1,0 мг та 3 при отриманні плацебо) були наявні правдоподібні альтернативні причини такої зміни параметрів функцій печінки, згідно з настановою FDA (Управління з контролю харчових продуктів та лікарських препаратів) такі зміни не відповідають критеріям викликаного лікарськими засобами ушкодження печінки.

**Новоутворення:**

□ Кількість добровольців з підтвердженими ЕАС новоутвореннями становила 9,4 % в групах отримання семаглутиду в порівнянні з 8,4 % в групах плацебо. Відповідне співвідношення становило 5,7 % в порівнянні з 4,2 % за кількістю підтверджених ЕАС доброякісних новоутворень, та 4,0 % в порівнянні з 4,2 % за кількістю підтверджених ЕАС злоякісних новоутворень при отриманні семаглутиду та плацебо, відповідно. Проведений ретроспективний статистичний аналіз свідчить про відсутність очевидної різниці між групами семаглутиду та плацебо за частотою випадків підтверджених ЕАС новоутворень.

□ Кількість добровольців з підтвердженими ЕАС новоутвореннями при отриманні семаглутиду по 1,0 мг була більшою, ніж при отриманні семаглутиду по 0,5 мг та плацебо. Цей висновок відповідає кількості новоутворень, ідентифікованих за результатами пошуку за термінами

#### MedDRA.

Більша кількість добровольців з доброякісними новоутвореннями та вища частота реакцій при отриманні семаглутиду по 1,0 мг була зумовлена, в першу чергу, колоректальними новоутвореннями та новоутвореннями шкіри.

Найчастішими злоякісними новоутвореннями були новоутворення шкіри, чоловічих репродуктивних органів, легень/bronхів та колоректальні, розподіл підтверджених ЕАС злоякісних новоутворень по органам/тканинам утворення був рівномірним, тенденція до переважного утворення в певних органах була відсутня.

Випадки раку С-клітин в дослідженні були відсутні.

Клінічно значущі зміни вмісту кальцитоніну в період терапії в терапевтичних групах були відсутні, не була також виявлена і різниця між групами.

Кількість добровольців зі злоякісними новоутвореннями щитоподібної залози, підшлункової залози та колоректальними новоутвореннями, а також частота таких явищ були однаковими при отриманні семаглутиду та плацебо.

Кількість добровольців зі злоякісними новоутвореннями при отриманні семаглутиду по 1,0 мг була більшою, в першу чергу, зі шкірними новоутвореннями, хоча абсолютна кількість була низькою, отже, ці дані слід тлумачити з обережністю.

За результатами проведеного ретроспективного статистичного аналізу очевидна різниця при отриманні різних препаратів за будь-яким типом підтверджених ЕАС специфічних злоякісних новоутворень виявлена не була.

#### **Порушення з боку нирок:**

Кількість добровольців з ПР та СПР гостра ниркова недостатність (широкий пошук за термінами MedDRA) була подібною при отриманні семаглутиду по 0,5 мг (8,0 % та 2,1 %) і плацебо (7,7 % та 2,1 %); в порівнянні з показниками для цих двох груп частота була нижчою при отриманні семаглутиду по 1,0 мг (4,9 % та 1,1 %). Найчастішими СПР були гостра ниркова недостатність, при отриманні семаглутиду по 1,0 мг явища були рідкішими ніж при отриманні семаглутиду по 0,5 мг та плацебо.

Терапія із застосуванням семаглутиду асоціювалась із початковим зниженням розрахункової швидкості гломерулярної фільтрації (рШГФ), зокрема у добровольців з нормальними нирковими функціями чи печінковою недостатністю низького ступеню тяжкості до початку терапії. При отриманні плацебо, зниження рШГФ було більш стабільним та відбувалось швидше, ніж при отриманні семаглутиду в період участі в дослідженні. Вірогідна різниця показників рШГФ у добровольців різних груп через 104 тижні була відсутня.

#### **Антитіла до -семаглутиду:**

Антитіла до семаглутиду утворювались рідко; позитивний результат тесту на антитіла до семаглутиду, в усіх часових точках після початку терапії був отриманий для 30 добровольців (1,9 %); для 11 добровольців (1,4 %) з групи отримання семаглутиду по 0,5 мг та 19 добровольців (2,3 %) з групи отримання семаглутиду по 1,0 мг. Серед добровольців з антитілами до семаглутиду у 19 добровольців (63,3 %) антитіла до семаглутиду були здатні до перехресної реакції з ендогенним ГПП-1. Рівень антитіл до семаглутиду у добровольців, для яких був отриманий позитивний результат тесту на антитіла до семаглутиду був низьким,

	<p>індивідуальний рівень не перевищував 12,97 %-зв'язаних радіоактивних ізотопів/загального вмісту радіоактивних ізотопів. На етапі подальшого спостереження позитивний результат тесту на антитіла до семаглутиду був отриманий для чотирьох добровольців (0,3 %), нейтралізуючі антитіла до семаглутиду чи антитіла до семаглутиду, нейтралізуючі ендогенний ГПП-1 не були виявлені у жодного добровольця. Вплив антитіл до семаглутиду на ефективність семаглутиду був відсутнім, про що свідчать показники вмісту HbA<sub>1c</sub> у добровольців, для яких був отриманий позитивний результат тесту на антитіла до семаглутиду.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>В цьому дослідженні були отримані дані щодо життєвого статусу 99,6 % добровольців, була досягнута первинна мета, продемонстровано, що ефективність семаглутиду не поступається ефективності плацебо за показниками MACE, збільшення ризику на 80 % було спростоване.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Семаглутид вірогідно знижував ризик MACE на 26 % в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.</li> <li>– Зниження ризику MACE було зумовлене зниженням ризику інсульту без летального наслідку та інфаркту міокарду без летального наслідку.</li> <li><input type="checkbox"/> Семаглутид вірогідно покращував глікемічний контроль та забезпечував більше зниження маси тіла в порівнянні з показниками при отриманні плацебо після дворічної участі в дослідженні.</li> <li>– Ефективність семаглутиду по 0,5 мг та 1,0 мг перевищувала ефективність плацебо за показниками зниження вмісту HbA<sub>1c</sub> через 30 тижнів у добровольців з підгруп отримання препаратів сульфонілсечовини ізольовано чи премікс-інсуліну до початку терапії.</li> <li>– Вірогідно меншій кількості добровольців при отриманні семаглутиду в порівнянні з плацебо потребувались додаткові лікарські препарати для зниження вмісту глюкози аби досягти цільових значень глікемічного контролю.</li> <li><input type="checkbox"/> Щодо мікросудинних ускладнень, було виявлено збільшення ризику підтверджених ЕАС ускладнень діабетичної ретинопатії в період участі в дослідженні, при отриманні семаглутиду в порівнянні з показниками при отриманні плацебо. Для добровольців без діабетичної ретинопатії в анамнезі збільшення ризику виявлене не було.</li> </ul> <p>У більшості добровольців з підтвердженими ЕАС ускладненнями діабетичної ретинопатії в період участі в дослідженні діабетична ретинопатія була наявна в анамнезі, до початку терапії діабет у них був вже давно, вміст HbA<sub>1c</sub> був високим, вони отримували інсулін. Збільшення ризику ускладнень діабетичної ретинопатії, як представляється, зумовлене більшим початковим зниженням вмісту HbA<sub>1c</sub> при отриманні семаглутиду в порівнянні з таким при отриманні плацебо. І навпаки, семаглутид вірогідно знижував ризик явищ нефропатії.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Семаглутид, як правило, добре переносився. За винятком спостереженого зростання ризику ускладнень діабетичної ретинопатії, загальний профіль безпеки семаглутиду відповідав відомим ефектам класу агоністів рецепторів ГПП-1, з важливим винятком, зниженням ризику MACE при отриманні семаглутиду в порівнянні з плацебо, при доданні до стандартної терапії добровольцями дослідженої популяції з високим ризиком явищ з боку серцево-судинної системи.</li> </ul>

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 №13**

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите дослідження для оцінки абсорбції, метаболічного перетворення та виведення після одноразового підшкірного введення міченого [ <sup>3</sup> H] семаглутиду здоровим добровольцям чоловічої статі. NN9535-3789
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 4 лютого 2014 Дата завершення: 28 квітня 2014

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди
9. Кількість досліджуваних	<p>Обраний об'єм вибірки становив сім добровольців. Був проведений скринінг сімнадцятьох (17) потенційних добровольців, з яких вісім не відповідали критеріям, двоє були відсторонені до отримання досліджуваного препарату (один внаслідок відповідності критеріям не включення в день введення, один учасник був запасним, потреба його участі в дослідженні була відсутня), сім добровольців отримали досліджуваний препарат та завершили участь в дослідженні. Дані усіх сімох добровольців, що отримали досліджуваний препарат, були включені до повного набору даних для аналізу (FAS) та до набору даних для аналізу безпеки.</p> <p>Зразки плазми крові, сечі та калу отримували до часу виведення &lt; 0,5 % введеної дози в двох послідовних зразках протягом тижня. Це відбулось через 1008 годин (42 дні) після введення у трьох добровольців, через 1176 годин (49 днів) у ще трьох добровольців та 1344 години (56 днів) у одного добровольця.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Оцінка абсорбції, метаболічного перетворення та виведення міченого [<sup>3</sup>H] семаглутиду після одноразового підшкірного введення людині.</li> </ul> <p>Вторинні задачі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Оцінка фармакокінетичних характеристик семаглутиду після одноразового підшкірного введення міченого [<sup>3</sup>H] семаглутиду.</li> <li><input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості семаглутиду після одноразового підшкірного введення міченого [<sup>3</sup>H] семаглутиду.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Було проведено одноцентрове, відкрите дослідження для оцінки абсорбції, метаболічного перетворення та виведення міченого радіоізопами [<sup>3</sup>H] семаглутиду після одноразового підшкірного введення здоровим добровольцям чоловічої статі. Добровольці, що відповідали критеріям включення, отримували одноразову дозу міченого [<sup>3</sup>H] семаглутиду підшкірно. Зразки крові, плазми крові, сечі, калу та видихуваного повітря збирали та оцінювали на радіоактивність допоки рівень виведених радіоактивних ізотопів не досягав межі визначеного кінцевого критерію, або протягом максимум дев'ятьох тижнів (63 дні) після введення.</p> <p>Кінцевий критерій становив &gt; 95 % загального виведення [<sup>3</sup>H] (з калом та сечею), коли рівень в двох зразках поспіль протягом 24 годин становив ≤ 0,5 % від введеної дози. Зразки плазми крові, сечі та калу аналізували на вміст метаболітів семаглутиду. Серійні зразки крові для оцінки фармакокінетичних характеристик семаглутиду брали протягом 35 днів після введення, що відповідає за тривалістю приблизно п'ятьом періодам напіввиведення семаглутиду.</p> <p>Усі учасники отримали по одній дозі міченого радіоізопами семаглутиду та перебували в клініці протягом 15 днів після введення.</p> <p>Надалі учасники відвідували клініку щотижня, здійснювали до сімох візитів з 24-годинним перебуванням в клініці протягом максимум 63 днів. Зразки крові, плазми крові, сечі та калу збирали в період участі в</p>

	дослідженні під час візитів до клініки. Проводили швидкий аналіз зразків сечі та калу. Якщо рівень виведення радіоіотопів досягав передбаченого кінцевого критерію в період між Днем 35 та Днем 56, отримання зразків у добровольців припиняли та проводили візит для подальшого обстеження.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки віком від 45 до 64 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) 20 - 30 кг/м <sup>2</sup> (включно), без зловживання алкоголем чи лікарськими/хімічними речовинами в анамнезі (протягом одного року до скринінгу) чи куріння (протягом трьох місяців до скринінгу) могли бути включені в це дослідження. Добровольцям не дозволялось отримувати лікарські препарати, що відпускають за рецептом чи без рецепта, для системного чи зовнішнього застосування (за винятком регулярного прийому вітамінів, ацетилсаліцилової кислота та парацетамолу) протягом трьох тижнів до введення. Добровольцям було не дозволено здавати кров чи плазму крові протягом попередніх трьох тижнів чи дозою > 100 мл протягом трьох місяців, що передували скринінгу, також не підлягали включенню добровольці після хірургічної операції чи травми, асоційованих з втратою > 100 мл крові протягом трьох місяців, що передували скринінгу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат: мічений [ <sup>3</sup> H]-семаглутид Концентрація: 1,0 мг/мл Номер серії: ZNV295EC Термін придатності: 26 лютого 2014 Спосіб введення: підшкірно
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарати порівняння в цьому дослідженні в одній групі не застосовували.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<input type="checkbox"/> Концентрація головних метаболітів міченого [ <sup>3</sup> H]-семаглутиду в плазмі крові, сечі та калі. <input type="checkbox"/> Вміст (% від введеної дози) матеріалу, пов'язаного з міченим [ <sup>3</sup> H]-семаглутидом, в сечі, калі та видихуваному повітрі. <input type="checkbox"/> Концентрація матеріалу, пов'язаного з міченим [ <sup>3</sup> H]-семаглутидом, в плазмі крові та в крові. <input type="checkbox"/> Концентрація семаглутиду в плазмі крові.
17. Критерії оцінки безпеки	<input type="checkbox"/> Побічні реакції <input type="checkbox"/> Результати лікарських обстежень <input type="checkbox"/> Головні показники життєдіяльності організму <input type="checkbox"/> Результати електрокардіографічного обстеження (ЕКГ) <input type="checkbox"/> Гіпоглікемічні епізоди <input type="checkbox"/> Результати клінічних лабораторних аналізів <input type="checkbox"/> Вміст глюкози в плазмі крові натще <input type="checkbox"/> Маса тіла

<p>18. Статистичні методи</p>	<p><b>Визначення об'єму вибірки</b>  Обраний об'єм вибірки становив сім добровольців. Такий об'єм вибірки ґрунтувався не на формальному розрахунку статистичної сили, а відповідав стандартній кількості добровольців в АМЕ (абсорбція, метаболізм, виведення) дослідження, очікувалось, що він забезпечить надійну оцінку кінетичних характеристик сполуки (семаглутиду).</p> <p><b>Визначення наборів даних для аналізу</b>  До FAS та набору даних для оцінки безпеки були включені дані усіх добровольців, що отримали одну дозу досліджуваного препарату. Аналіз вмісту матеріалу, пов'язаного з міченим [<sup>3</sup>H]-семаглутидом, та ФК кінцевих параметрів ґрунтувався на даних FAS. Аналіз кінцевих параметрів безпеки ґрунтувався на даних для оцінки безпеки. Дані жодного добровольця не були виключені з аналізу, як і дані, отримані в будь-яку часову точку.</p> <p><b>Первинний кінцевий параметр</b>  Первинний кінцевий параметр оцінювали за результатами радіохроматографії та кількістю компонентів, визначеної, як еквівалент концентрації (плазма крові) та відсоток від введеної дози (в сечі та калі).</p> <p><b>Вторинні кінцеві параметри: концентрація матеріалу, пов'язаного з міченим [<sup>3</sup>H]-семаглутидом</b>  Дані щодо концентрації матеріалу, пов'язаного з міченим [<sup>3</sup>H]-семаглутидом, в сечі, калі, плазмі крові, в крові, співвідношення концентрації в крові/плазмі крові та видихуваному повітрі підсумовували за часом отримання зразків, були побудовані індивідуальні графіки середніх значень.</p> <p><b>Вторинні кінцеві параметри: фармакокінетичні кінцеві параметри</b>  Дані щодо усіх фармакокінетичних кінцевих параметрів матеріалу, пов'язаного з міченим [<sup>3</sup>H]-семаглутидом (<math>AUC_{0-last}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>) та семаглутиду (<math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>CL/F</math>, <math>V_z/F</math>) підсумовували методами підсумкової статистики, результати були наведені, як повні переліки для кожного учасника індивідуально. Були побудовані графіки ФК профілів, індивідуальні та середні.</p> <p><b>Вторинні кінцеві параметри: кінцеві параметри безпеки</b>  Кінцеві параметри безпеки вносили в переліки та підсумовували методами описової статистики, також будували графіки даних, отриманих за тривалий період.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усі сім добровольців були чоловіками, з яких шість були білої раси та один чорної раси. Латиноамериканці в дослідження включені не були.  Середній вік добровольців становив 56,9 років, середнє значення ІМТ 25,8 кг/м<sup>2</sup>, середній вміст глюкози в плазмі крові 5,2 ммоль/л, а середній вміст HbA<sub>1c</sub> становив 5,4 %.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Первинний кінцевий параметр:</b>  <input type="checkbox"/> Сім компонентів були ідентифіковані в плазмі крові (P1–P7). Мічений [<sup>3</sup>H]- семаглутид був первинним компонентом (P4) в плазмі крові в усі часові точки, він зумовлював 83 % загальної радіоактивності за показником <math>AUC_{last}</math>. Шість (6) метаболітів (P1–P3 та P5–P7) були виявлені в плазмі крові, кожен з метаболітів зумовлював 0,4 – 7,7 загальної</p>

радіоактивності за показником  $AUC_{last}$ . Вміст метаболіту P3 був найбільшим, становив 7,7 % від усього матеріалу, пов'язаного з міченим  $[^3H]$ -семаглутидом.

□ В сечі було виявлено 22 компоненти (U1–U22). Вміст кожного з двох найбільш поширених метаболітів (U6 та U7) відповідав приблизно 14 % від введеної дози. Один компонент (U22), вміст якого відповідав приблизно 3,1 % введеної дози, характеризувався таким саме часом затримування, що і семаглутид, отже, ймовірно, це був саме семаглутид.

□ У випорожненнях було виявлено сім метаболітів, вміст кожного з цих метаболітів відповідав приблизно 0,1 – 1,5 % від введеної дози.

Семаглутид у випорожненнях виявлений не був.

□ **Фармакокінетичні кінцеві параметри (за профілями):** значення  $AUC$  та  $t_{1/2}$  міченого  $[^3H]$ -семаглутиду, за профілем, становили 2940 нмоль\*год./л та 166 год, відповідно.

**Вторинні кінцеві параметри, пов'язані з первинною задачею:**

□ Геометричне середнє (КВ) значення сукупного виведення матеріалу, пов'язаного з міченим  $[^3H]$ -семаглутидом, з необробленою сечею, калом та видихуванням повітрям становило 75,07 % (5,19) від введеної дози.

□ **Виведення матеріалу, пов'язаного з міченим  $[^3H]$ -семаглутидом, з сечею (% від введеної дози):** геометричні середні (КВ) значення сукупного виведення матеріалу, пов'язаного з міченим  $[^3H]$ -семаглутидом, з необробленою сечею, та в зразках висушеної сечі становили 52,96 % (8,20) та 39,56 % (4,76) від введеної дози, відповідно.

□ **Виведення матеріалу, пов'язаного з міченим  $[^3H]$ -семаглутидом, з калом (% від введеної дози):** геометричні середні (КВ) значення сукупного виведення матеріалу, пов'язаного з міченим  $[^3H]$ -семаглутидом, з необробленим калом, та в зразках висушених випорожнень становили 18,56 % (19,85) та 16,75 % (18,80) від введеної дози, відповідно.

□ **Виведення матеріалу, пов'язаного з міченим  $[^3H]$ -семаглутидом, з видихуванням повітрям (% від введеної дози) (пошуковий аналіз):** геометричне середнє (КВ) значення сукупного виведення матеріалу, пов'язаного з міченим  $[^3H]$ -семаглутидом, з видихуванням повітрям, становило 3,16 % (8,95) від введеної дози.

□ **Вміст матеріалу, пов'язаного з міченим  $[^3H]$ -семаглутидом, в плазмі крові та в крові:** середнє співвідношення загальної радіоактивності в крові та в плазмі крові становило 0,53 – 0,66 в необроблених зразках та 0,51 – 0,57 у висушених зразках, що є свідченням розповсюдження семаглутиду переважно в плазмі крові.

□ **Фармакокінетичні кінцеві параметри матеріалу, пов'язаного з міченим  $[^3H]$ -семаглутидом (за результатами аналізу методом рідинної сцинтиляції):** геометричні середні значення ФК параметрів були однаковими при перевірці необроблених та висушених зразків. Геометричне середнє (КВ) значення  $AUC_{0-last, ^3H\_pl, SD}$  становило 4047,3 (13,3) нмоль еквів.\*год./л в необроблених зразках та 3928,6 (13,9) нмоль еквів.\*год./л у висушених зразках. Геометричне середнє значення  $C_{max, ^3H\_pl, SD}$  становило 11,5 (18,9) нмоль еквів.\*год./л в необроблених зразках та 11,6 (19,4) нмоль еквів.\*год./л у висушених зразках. Геометричне середнє значення  $t_{1/2, ^3H\_pl, SD}$  матеріалу, пов'язаного з міченим

	<p>[<sup>3</sup>H]-семаглутидом, в плазмі крові становило 201,2 (5,8) год. та 180,5 (6,4) год. в необроблених та висушених зразках, відповідно.</p> <p><b>Фармакокінетичні кінцеві параметри</b></p> <p><input type="checkbox"/> Фармакокінетичні кінцеві параметри семаглутиду (за результатами біоаналізу методом РХ-МС/МС): фармакокінетичні характеристики семаглутиду, визначені в поточному дослідженні, були подібними до таких в інших дослідженнях при введенні семаглутиду людині: геометричне середнє значення (КВ) <math>AUC_{0-inf,sema,SD}</math> становило 3123,4 (12,0) нмоль*год./л, а середнє значення (КВ) <math>C_{max,sema,SD}</math> становило 10,9 (18,2) нмоль/л. Геометричне середнє значення (КВ) <math>t_{1/2,sema,SD}</math> семаглутиду становило 168,3 (6,3) год. Медіана значення <math>t_{max,sema,SD}</math> становила 56 год.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><input type="checkbox"/> В цілому, сім добровольців цього дослідження повідомили про 22 ПР в період участі в дослідженні, усі вони були низького (20 реакцій) чи середнього (2 реакції) ступеня тяжкості. ПР у всіх добровольців минули.</p> <p><input type="checkbox"/> Повідомлення про випадки смерті серйозні побічні реакції та медичні явища особливого інтересу, а також ПР, що були би причиною відсторонення від подальшої участі в дослідженні, були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> Найчастіші повідомлені ПР належали до СОК «порушення з боку шлунково-кишкової системи» (10 реакцій у чотирьох добровольців).</p> <p><input type="checkbox"/> Було повідомлено про один не тяжкий, безсимптомний гіпоглікемічний епізод в період участі в дослідженні.</p> <p><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки не були ідентифіковані за результатами усіх оцінок безпеки, проведених в цьому дослідженні, в тому числі лабораторних параметрів (таких, як вміст амілази, ліпази та кальцитоніну), результатів лікарських обстежень, електрокардіографії та оцінки головних показників життєдіяльності організму. Середня частота пульсу зросла на 2,7 удари/хв. після введення препарату, але надалі знизилась до вихідних показників.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><input type="checkbox"/> Сукупне виявлення (вимірюване, як сукупне виведення) матеріалу, пов'язаного з міченим [<sup>3</sup>H] семаглутидом, становило 75,1 % від введеної дози: 53,0 % в сечі, 18,6 % у калі та 3,2 % у видихуваному повітрі.</p> <p><input type="checkbox"/> В плазмі крові семаглутид був головним компонентом в усі часові точки. В плазмі крові було виявлено шість метаболітів семаглутиду, вміст яких становив 0,4 – 7,7 % від матеріалів, пов'язаних з семаглутидом, за показником AUC.</p> <p><input type="checkbox"/> Семаглутид надавався істотному метаболічному перетворенню перед виведенням. В сечі були виявлені 22 компоненти, один компонент був класифікований, як семаглутид (3,1 % від введеної дози). У калі були виявлені сім метаболітів, вміст яких був низьким.</p> <p><input type="checkbox"/> Матеріал, пов'язаний з міченим [<sup>3</sup>H] семаглутидом, був розподілений, переважно, в плазмі крові.</p> <p><input type="checkbox"/> Фармакокінетичні характеристики семаглутиду відповідали очікуваним.</p> <p><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки в цьому дослідженні виявлені не були.</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 №14**

1, Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордск
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, з однією послідовністю перехресне, одноцентрове дослідження для оцінки впливу семаглутиду на фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики варфарину та фармакокінетичні характеристики метформіну при введенні здоровим добровольцям. NN9535-3817
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 17 грудня 2013 Дата завершення: 28 серпня 2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

9. Кількість досліджуваних	<p>Запланований об'єм вибірки для залучення в це дослідження становив 24 здорових добровольці, аби завершили участь в дослідженні принаймні по вісім добровольців кожної статі.</p> <p>В цілому, був проведений скринінг 49 потенційних добровольців, з яких 25 не відповідали критеріям, а 24 добровольці отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Найчастішими причинами відсіву на етапі скринінгу були результати лабораторних аналізів для оцінки безпеки, що виходили за широкі межі діапазону для цих параметрів (32 % потенційних добровольців) та куріння (16 %). Завершили участь в дослідженні 23 добровольці, один доброволець вибув (внаслідок відкликання поінформованої згоди). Дані усіх добровольців, що отримали досліджуваний препарат, були включені до набору даних для аналізу безпеки, а з повного набору даних для аналізу (FAS) були виключені дані одного добровольця, що не дотримувався вимог.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна задача:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка того, чи впливає семаглутид, при введенні дозою 1,0 мг, після досягнення динамічною рівноваги, на показники експозиції метформіну в стані динамічною рівноваги та варфарину після одноразового введення.</p> <p><b>Вторинні задачі:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка того, чи впливає семаглутид, при введенні дозою 1,0 мг, після досягнення динамічною рівноваги, на інші фармакокінетичні (ФК) параметри метформіну та варфарину.</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка того, чи впливає семаглутид на зміну міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у відповідь на варфарин.</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості семаглутиду при ізольованому введенні та введенні з метформіном та варфарином.</p>
11, Дизайн клінічного випробування	<p>Було проведено відкрите, з однією послідовністю, перехресне, одноцентрове дослідження для оцінки впливу семаглутиду, після досягнення динамічної рівноваги, на ФК характеристики метформіну та ФК і фармакодинамічні (ФД) характеристики варфарину у здорових добровольців. Оцінка взаємодії була проведена до введення семаглутиду і надалі після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні дозою 1,0 мг.</p> <p>Метформін приймали по одній таблетці (Глюкофаж, 500 мг), двічі в день, в два періоду (період, вільний від отримання семаглутиду, та період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду), тривалість кожного періоду становила 3,5 дні.</p> <p>Варфарин приймали однією дозою (Кумадин, 25 мг в формі п'ятьох таблеток по 5 мг; очікуване співвідношення 50 % S-варфарину та 50 % R-варфарину) двічі (період, вільний від отримання семаглутиду, та період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду).</p> <p>Семаглутид вводили один раз на тиждень в формі підшкірної ін'єкції, сукупна тривалість становила 14 тижнів (включно з періодом збільшення дози).</p> <p>Дослідження було розподілено на наступні періоди:</p> <p><input type="checkbox"/> Скринінг, для оцінки відповідності добровольців критеріям участі в дослідженні (7 - 28 днів до першого отримання препарату)</p> <p><input type="checkbox"/> Період, вільний від введення семаглутиду: 3,5 дні прийому метформіну до отримання зразків для ФК аналізу метформіну протягом 30 годин.</p> <p>Прийом однієї дози варфарину до отримання зразків для ФК та ФД аналізу</p>

	<p>варфарину протягом 168 годин.</p> <p><input type="checkbox"/> Збільшення дози семаглутиду та введення підтримувальною дозою: режим введення зі збільшенням дози протягом вісьмох тижнів, по чотири тижні введення по 0,25 мг та 0,50 мг семаглутиду, та шість тижнів введення семаглутиду підтримувальною дозою, по 1,0 мг.</p> <p><input type="checkbox"/> Період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні по 1,0 мг: такі саме оцінки, як і в період, вільний від введення семаглутиду. Семаглутид, по 1,0 мг, вводили за 48 годин до оцінок ФК профілів метформіну та ФК і ФД профілів варфарину, для отримання зразків на етапі досягнення максимальної концентрації семаглутиду.</p> <p><input type="checkbox"/> Період подальшого спостереження: зразки для оцінки повного профілю семаглутиду протягом 840 годин починали за 48 годин до прийому останньої дози варфарину та продовжували до подальшого спостереження.</p>
12. Основні критерії включення	<p><input type="checkbox"/> Здорові чоловіки та жінки, віком 18 - 55 років (включно)</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) від 23 до 30 кг/м<sup>2</sup> (включно)</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><input type="checkbox"/> Плацебо до семаглутиду, 0 мг/мл (номер серії: CV40204), розчин для підшкірної ін'єкції, в 1,5 мл попередньо наповнених шприц-ручках PDS290. Однократне введення під час скринінгу.</p> <p><input type="checkbox"/> Семаглутид, 1,34 мг/мл (номер серії: CV40201), розчин для підшкірної ін'єкції, в 1,5 мл попередньо наповнених шприц-ручках PDS290. В цьому дослідженні семаглутид добровольці вводили незалежно від прийому їжі, в будь-який час доби, в один день тижня. Втім при оцінці взаємодії з метформіном та варфарином, для отримання зразків в час досягнення максимальної концентрації (C<sub>max</sub>) семаглутиду, остання доза семаглутиду повинна була бути введення за 48 годин до отримання зразків для ФК аналізу та прийому метформіну та варфарину.</p> <p><input type="checkbox"/> Метформін (Глюкофаж) 500 мг, таблетки (Merck Serono GmbH) (номер серії: 280464), приймали по одній таблетці, двічі на день, протягом 3,5 днів; після сніданку (08:00 ± 1:00 година) та після вечері (20:00 ± 1:00 година). Таким режимом препарат приймали двічі (без семаглутиду та після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду).</p> <p><input type="checkbox"/> Варфарин (Кумадин) 5 мг, таблетки (Bristol-Myers Squibb Co) (номер серії: 133459) приймали однією дозою по 5 таблеток (25 мг в цілому). Таким режимом препарат приймали двічі (без семаглутиду та після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду).</p> <p>Зразки для оцінки ФК характеристик метформіну та варфарину брали натще, при утриманні від їжі протягом чотирьох годин після прийому препарату.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарати порівняння в цьому дослідженні в одній групі не застосовували.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки	Для оцінки ФК характеристик метформіну визначали наступні показники після досягнення динамічної рівноваги метформіну в період, вільний від

ефективності	<p>введення семаглутиду, та після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Площа під кривою концентрація метформіну в плазмі крові – час (<math>AUC_{t,met}</math>)</li> <li><input type="checkbox"/> Максимальна концентрація метформіну (<math>C_{max,met}</math>)</li> </ul> <p>Для оцінки ФК характеристик варфарину визначали наступні показники після прийому однієї дози варфарину в період, вільний від введення семаглутиду, та після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Площа під кривою концентрація S-варфарину та R-варфарину в плазмі крові – час за період з 0 до 168 годин (<math>AUC_{0-168годин,S-war}</math> та <math>AUC_{0-168годин,R-war}</math>)</li> <li><input type="checkbox"/> Максимальна концентрація S-варфарину та R-варфарину (<math>C_{max,S-war}</math> та <math>C_{max,R-war}</math>)</li> </ul> <p>Для оцінки ФД характеристик варфарину визначали наступні показники:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Приріст площі під кривою МНВ – час за період з 0 до 168 годин (<math>iAUC_{INR,0-168годин}</math>)</li> </ul> <p>Значення МНВ було використане, як маркер здатності крові до зсідання, а збільшення протромбінового часу, як маркер ефекту.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>Оцінка за період від до прийому (першої дози метформіну) до подальшого спостереження:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Кількість побічних реакцій (ІП)</li> <li><input type="checkbox"/> Кількість гіпоглікемічних епізодів</li> <li><input type="checkbox"/> Поява антитіл до семаглутиду при подальшому спостереженні</li> </ul> <p><b>Зміна за період від до прийому (першої дози метформіну) до завершення прийому</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Клінічний аналіз крові</li> <li><input type="checkbox"/> Біохімічний аналіз крові (включно зі зміною вмісту амілази та ліпази)</li> <li><input type="checkbox"/> Вміст кальцитоніну (до прийому: під час скринінгу)</li> <li><input type="checkbox"/> Аналіз сечі (до прийому: під час скринінгу)</li> <li><input type="checkbox"/> Головні показники життєдіяльності організму</li> <li><input type="checkbox"/> Результати лікарського обстеження (до прийому: під час скринінгу)</li> <li><input type="checkbox"/> Електрокардіограма (ЕКГ)</li> <li><input type="checkbox"/> Вміст глюкози в плазмі крові натще</li> <li><input type="checkbox"/> Маса тіла</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p><b>Визначення розміру вибірки</b></p> <p>Дослідження мало розраховану статистичну силу 89 % для демонстрації «відсутності впливу» семаглутиду на показники експозиції метформіну та варфарину (виходячи з припущення, що 20 добровольців завершили участь в дослідженні, а також, що співвідношення комбінованих значень AUCs метформіну та варфарину при експозиції семаглутиду та без неї становить 0,97). Статистична сила була розрахована з використанням двох односторонніх t-тестів з 5 % рівнем вірогідності та інтервалом «відсутності впливу» <math>[\log(0,80); \log(1,25)]</math>. Аналіз був проведений з використанням лінійних моделей та логарифмічно трансформованих значень.</p> <p><b>Визначення наборів даних для аналізу</b></p> <p>Наступні набори даних для аналізу були визначені в протоколі згідно з вимогами ICH-E9 (Міжнародна конференція з гармонізації):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Повний набір даних для аналізу (FAS) дані усіх добровольців, що отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. У виняткових випадках дані добровольців можна було видалити з FAS. В таких випадках</li> </ul>

вилучення повинне було бути обґрунтоване та документально підкріплене. Добровольців, дані яких були включені до повного набору даних для аналізу, класифікували як таких, «що отримували препарат». Дані одного (1) добровольця були вилучені з FAS внаслідок документально підтвердженого недотримання режиму введення семаглутиду вдома та самостійно викликаного блювання після прийому варфарину в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні дозою 1,0 мг.

□ До набору даних для аналізу безпеки були включені дані усіх добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольців, дані яких були включені до набору даних для аналізу безпеки, класифікували як таких, «що отримували препарат». Дані жодного з добровольців не підлягали вилученню з набору даних для аналізу безпеки. Аналіз ФК та ФД кінцевих параметрів ґрунтувався на даних FAS. Аналіз кінцевих параметрів безпеки ґрунтувався на наборі даних для аналізу безпеки.

#### **Первинні кінцеві параметри**

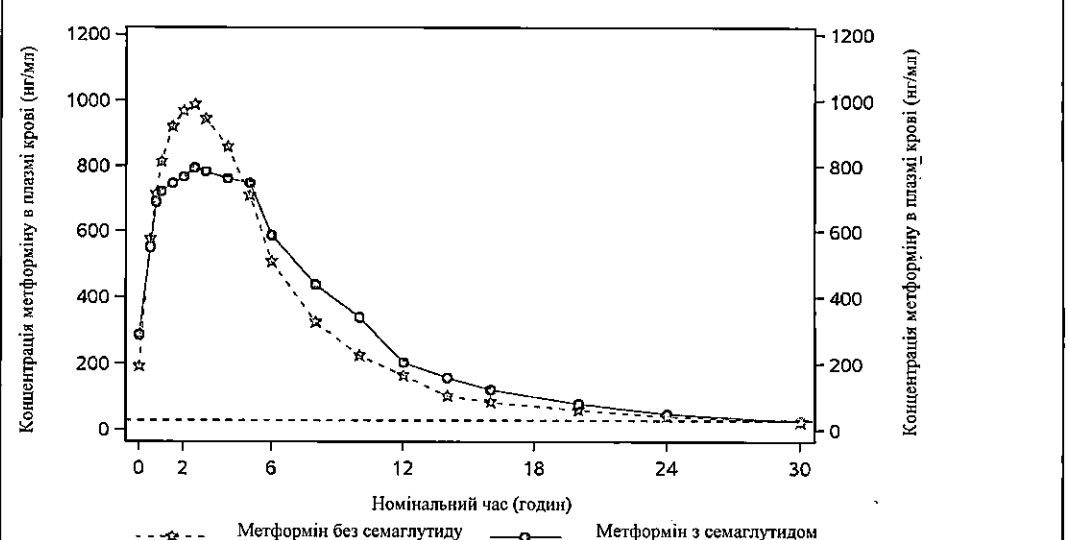
Первинні кінцеві параметри метформіну ( $AUC_{\tau,met}$ ), S-варфарину ( $AUC_{0-168\text{годин},S-war}$ ) та R-варфарину ( $AUC_{0-168\text{годин},R-war}$ ) визначали за відповідними кривими концентрація – час, за період до введення добровольцями семаглутиду та за період після введення добровольцями семаглутиду по 1,0 мг, для розрахунку застосовували не компартментальні методи без моделей, а саме, метод лінійних трапецій з урахуванням спостережених концентрацій у фактичні часові точки. Значення AUCs аналізували з використанням нормальних лінійних моделей та логарифмічно трансформованих значень. До моделей включали, в якості фіксованих чинників, експозицію семаглутиду (наявна чи відсутня) та добровольців. Значення розрахованої різниці при прийомі в різних умовах (період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду/період, вільний від отримання семаглутиду) були надані зворотній трансформації до оригінального масштабу, та наведені, як коефіцієнти співвідношення з 90 % ДІ. Протоколом було передбачено, що відсутність клінічно значущого впливу на значення AUC при одночасному отриманні метформіну чи варфарину та семаглутиду, була підтверджена, якщо співвідношення значень AUC відповідають 90 % довірчому інтервалу (ДІ) [0,80; 1,25].

#### **Вторинні кінцеві параметри: ФК кінцеві параметри**

Дані за головними підтверджувальними кінцевими параметрами метформіну ( $C_{max,met}$ ), S-варфарину ( $C_{max,S-war}$ ) та R-варфарину ( $C_{max,R-war}$ ) підсумовували методами описової статистики. На додаток, 90 % ДІ розрахованих коефіцієнтів співвідношення значень  $C_{max}$  (період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду/період, вільний від отримання семаглутиду метформіну, S-варфарину та R-варфарину) оцінювали на відповідність інтервалу «відсутності впливу» в такий саме спосіб, що і дані за первинним кінцевим параметром.

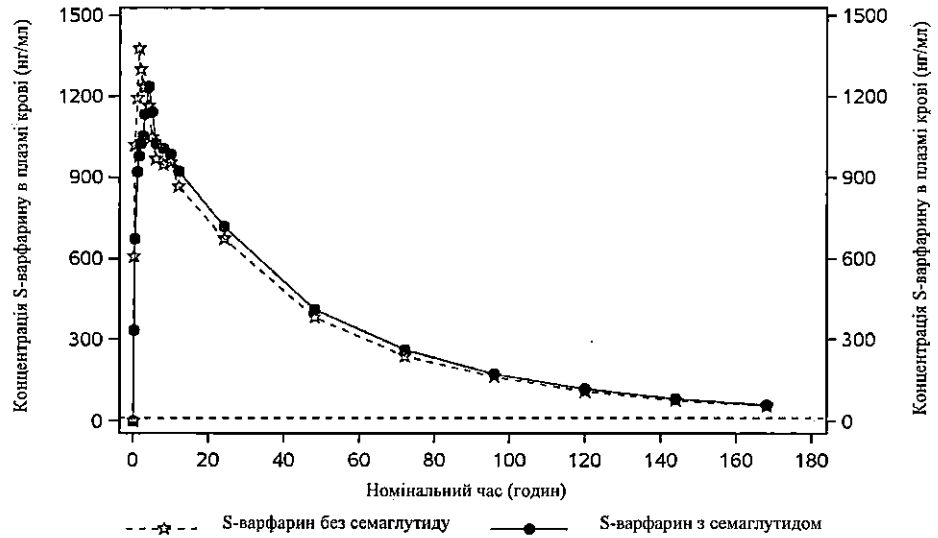
#### **Вторинні кінцеві параметри: ФД кінцеві параметри**

Дані за головним підтверджувальним кінцевим параметром, МНВ ( $iAUC_{INR,0-168\text{годин}}$ ), підсумовували методами описової статистики. На додаток, значення  $iAUC_{INR,0-168\text{годин}}$  аналізували з використанням нормальних лінійних моделей та логарифмічно трансформованих значень. До моделі включали, в якості фіксованих чинників, експозицію семаглутиду (наявна чи відсутня) та добровольців. Розраховували середнє значення

	<p>різниці відповіді варфарину при прийомі в період експозиції семаглутиду та відповіді варфарину без експозиції семаглутиду. Значення розрахованої різниці при прийомі в різних умовах (період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду/період, вільний від отримання семаглутиду) були надані зворотній трансформації до оригінального масштабу та наведені, як коефіцієнти співвідношення з 90 % ДІ.</p> <p><b>Вторинні кінцеві параметри: кінцеві параметри безпеки.</b></p> <p>Для оцінки даних за усіма кінцевими параметрами безпеки застосовували методи підсумкової статистики. Усі ПР були вказані в переліках, з урахуванням добровольців, з класифікацією за системою органів та класів (СОК) MedDRA (Медичний словник для регуляторної діяльності) та термінів переважного вжитку (РТ) MedDRA. Дані щодо усіх ПР в період участі в дослідженні підсумовували методами описової статистики та за частотою, MedDRA СОК, MedDRA РТ, ступенем тяжкості та причинно-наслідковим зв'язком з досліджуваними препаратами. До описової статистики були включені дані щодо кількості та відсотку добровольців, у яких виникли ПР, та кількості реакцій. Дані щодо гіпоглікемічних епізодів в період участі в дослідженні були наведені, як кількість добровольців з принаймні одним епізодом, відсоток добровольців з принаймні одним епізодом, та кількість епізодів. Дані щодо результатів ЕКГ, головних показників життєдіяльності організму, результатів лікарських обстежень, клінічних та біохімічних аналізів крові (включно з визначенням вмісту кальцитоніну, ліпази, амілази), аналізу сечі, вмісту глюкози в плазмі крові натще та наявності антитіл до семаглутиду підсумовували за концентрацією та/або часом отримання зразка методами описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 23 добровольців, що завершили участь в дослідженні, 10 були жінками (43,5 %) та 13 – чоловіками (56,5 %). Усі добровольці були білої раси, жоден не був латиноамериканцем за етнічною приналежністю. Середній вік становив 44,1 рік, середнє значення ІМТ – 26,2 кг/м<sup>2</sup> та середній вміст HbA1c становив 5,3 %.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Криві середньої концентрації – час метформіну після досягнення динамічної рівноваги в період, вільний від введення семаглутиду та в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду наведені нижче:</p>  <p>---*--- Метформін без семаглутиду    —○— Метформін з семаглутидом</p> <p>—Орієнтовний рівень нижньої границі кількісного визначення. Values below lower limit of quantification are imputed.</p>

Значення, нижчі за границю кількісного визначення, розраховані методом підстановки

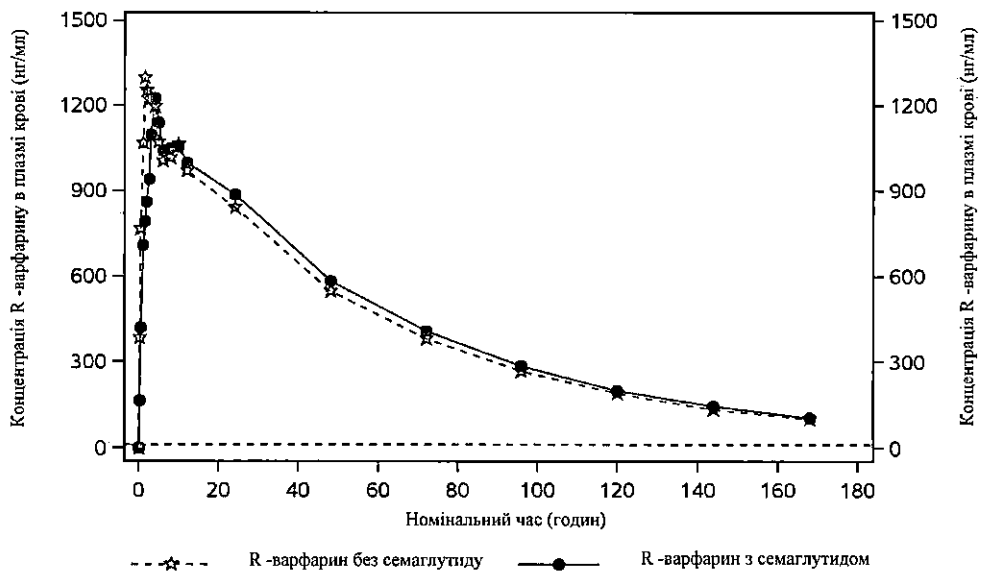
Криві середньої концентрації – час S-варфарину та R-варфарину, при прийомі однією дозою в період, вільний від введення семаглутиду та в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду наведені нижче:



---Орієнтовний рівень нижньої границі кількісного визначення.

Значення, нижчі за границю кількісного визначення, розраховані методом підстановки

nn535/nn535-3817/er\_20150303\_ctr  
07APR2015:10:56:41 - f\_pk\_profile\_sam\_pk\_swafarin\_sd\_mean.png



---Орієнтовний рівень нижньої границі кількісного визначення.

Значення, нижчі за границю кількісного визначення, розраховані методом підстановки

nn535/nn535-3817/er\_20150303\_ctr  
07APR2015:10:56:44 - f\_pk\_profile\_sasT\_pk\_rwarfarin\_sd\_geomean.png

	<p><input type="checkbox"/> Для метформіну критерій «відсутності впливу» був задоволений за показниками експозиції (<math>AUC_t</math>) та максимальної концентрації (<math>C_{max}</math>) метформіну після досягнення динамічної рівноваги при прийомі в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні по 1,0 мг. Розраховані коефіцієнти (період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду/період, вільний від введення семаглутиду) та відповідні значення ДІ становили:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>AUC_t</math> коефіцієнт співвідношення: 1,03 [0,96; 1,11]<sub>90% ДІ</sub></li> <li>– <math>C_{max}</math> коефіцієнт співвідношення: 0,90 [0,83; 0,98]<sub>90% ДІ</sub></li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Для варфарину критерій «відсутності впливу» був задоволений за показниками експозиції (<math>AUC_{0-168\text{годин},S\text{-вар}}</math> та <math>AUC_{0-168\text{годин},R\text{-вар}}</math>) та максимальної концентрації (<math>C_{max,S\text{-вар}}</math> та <math>C_{max,R\text{-вар}}</math>) S-варфарину та R-варфарину після прийому однієї дози варфарину в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні по 1,0 мг. Розраховані коефіцієнти (період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду/період, вільний від введення семаглутиду) та відповідні значення ДІ становили:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>AUC_{0-168\text{годин},S\text{-вар}}</math> коефіцієнт співвідношення: 1,05 [0,99; 1,11]<sub>90% ДІ</sub></li> <li>– <math>C_{max,S\text{-вар}}</math> коефіцієнт співвідношення: 0,91 [0,85; 0,98]<sub>90% ДІ</sub></li> <li>– <math>AUC_{0-168\text{годин},R\text{-вар}}</math> коефіцієнт співвідношення: 1,04 [0,98; 1,10]<sub>90% ДІ</sub></li> <li>– <math>C_{max,R\text{-вар}}</math> коефіцієнт співвідношення: 0,93 [0,87; 1,00]<sub>90% ДІ</sub></li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Для МНВ, розраховане співвідношення (період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду /період, вільний від введення семаглутиду) та відповідні значення ДІ становили:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>iAUC_{0-168\text{годин}}</math> коефіцієнт відповіді: 1,05 [0,87; 1,28]<sub>90% ДІ</sub></li> </ul>
21, Результати безпеки	<p><input type="checkbox"/> Проблеми безпеки, пов'язані із введенням семаглутиду по 1,0 мг ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> ПР:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– В цілому, про 121 ПР в період участі в дослідженні, повідомили 23 з 24 добровольців цього дослідження, усі вони були низького ступеня тяжкості (106 реакцій у 21 добровольця) чи середнього ступеня тяжкості (15 реакцій у шістьох добровольців).</li> <li>– Повідомлення про випадки смерті, серйозних ПР чи медичні явища особливого інтересу були відсутні.</li> <li>– Найчастішими ПР були ПР з боку шлунково-кишкового тракту (17 добровольців, 70 реакцій [71% добровольців]).</li> <li>– При прийомі метформіну в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду було повідомлено про більшу кількість ПР з боку шлунково-кишкового тракту (переважно, нудота).</li> <li>– При прийомі варфарину були отримані повідомлення про рідкісні реакції, без певної тенденції, і не були отримані повідомлення про ПР «кровотеча».</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> При одночасному отриманні семаглутиду з метформіном чи варфарином, нові проблеми безпеки, в порівнянні з такими при ізольованому отриманні кожного з препаратів, ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> Тяжкі гіпоглікемічні епізоди були відсутні. Повідомлено про один ймовірний симптоматичний (згідно з класифікацією гіпоглікемії, наданої Американською діабетичною асоціацією [ADA]) гіпоглікемічний епізод в період ізольованого отримання семаглутиду.</p> <p><input type="checkbox"/> Повідомлення про клінічно значущі зміни головних показників</p>

	<p>життєдіяльності організму були відсутні. Середнє збільшення частоти пульсу на шість ударів на хвилину, в порівнянні з показниками до отримання препаратів, було виявлене після завершення періоду введення.</p> <p><input type="checkbox"/> Повідомлення про клінічно значущі аномалії результатів ЕКГ, лікарських обстежень, аналізу сечі чи клінічного аналізу крові в період введення препаратів, були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки, за результатами лабораторних аналізів, включно з даними щодо вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну, ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> Середня маса тіла знизилась на 5,3 кг за період від до початку введення препаратів і до завершення введення.</p> <p><input type="checkbox"/> Антитіла до семаглутиду не були виявлені у жодного з добровольців.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><input type="checkbox"/> Семаглутид, після досягнення динамічної рівноваги, не змінював показники загальної експозиції (AUC<sub>t</sub>) чи максимальної концентрації (C<sub>max</sub>) метформіну.</p> <p><input type="checkbox"/> Семаглутид, після досягнення динамічної рівноваги, не змінював показники загальної експозиції (AUC<sub>0-168годин</sub>) чи максимальної концентрації (C<sub>max</sub>) варфарину.</p> <p><input type="checkbox"/> Значуща зміна відповіді на варфарин, за показником МНВ, при прийомі в період введення семаглутиду, виявлена не була.</p> <p><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки чи переносимості семаглутиду виявлені не були.</p> <p><input type="checkbox"/> При прийомі метформіну чи варфарину в період введення семаглутиду нові проблеми безпеки, в порівнянні з такими при ізольованому отриманні кожного з препаратів, ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> Потреба коригування дози метформіну та варфарину при прийомі в період введення семаглутиду відсутня.</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 №15**

1, Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, з однією послідовністю перехресне, одноцентрове дослідження для оцінки впливу семаглутиду на фармакокінетичні характеристики аторвастатину та дигоксину однією дозою у здорових добровольців. Назва в реєстрі <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> : Дослідження впливу семаглутиду на фармакокінетичні характеристики аторвастатину та дигоксину однією дозою у здорових добровольців. NN9535-3818
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 16 вересня 2014 Дата завершення: 07 квітня 2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

9. Кількість досліджуваних	<p>В цілому було заплановано залучення 28 добровольців, аби завершили участь в дослідженні 24 добровольці.</p> <p>В цілому, був проведений скринінг 56 потенційних добровольців, з яких 19 не відповідали критеріям, і шестеро були відсторонені до першого отримання досліджуваного препарату. В цілому, 31 доброволець отримав принаймні одну дозу досліджуваного препарату, з них завершили участь в дослідженні 26 добровольців та п'ятеро добровольців було відсторонено в період дослідження. Дані усіх добровольців, що отримали досліджуваний препарат, були включені до повного набору даних для аналізу (FAS) та набору даних для аналізу безпеки.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна задача:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Оцінка того, чи змінює семаглутид, при введенні дозою 1,0 мг, після досягнення динамічної рівноваги, показники експозиції аторвастатину та дигоксину при прийомі однією дозою.</li> </ul> <p>Вторинні задачі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Оцінка того, чи впливає семаглутид, при введенні дозою 1,0 мг, після досягнення динамічної рівноваги, на інші фармакокінетичні (ФК) параметри аторвастатину та дигоксину.</li> <li><input type="checkbox"/> Оцінка фармакокінетичних характеристик семаглутиду при введенні дозою 1,0 мг.</li> <li><input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості семаглутиду при ізольованому введенні та введенні з аторвастатином та дигоксином.</li> </ul>
11, Дизайн клінічного випробування	<p>Було проведене одноцентрове, відкрите, з однією послідовністю, перехресне, із застосуванням багатьма дозами дослідження для оцінки впливу семаглутиду для п/ш введення, після досягнення динамічної рівноваги, на ФК характеристики аторвастатину та дигоксину при пероральному прийомі здоровими добровольцями. ФК оцінки аторвастатину та дигоксину були проведені до введення семаглутиду та після введення семаглутиду дозою 1,0 мг, після досягнення динамічної рівноваги.</p> <p>Аторвастатин приймали двома одноразовими дозами по 40 мг (Atorvastatin Hennig®, 1 таблетка по 40 мг), двічі (ізольовано та після введення семаглутиду дозою 1,0 мг, після досягнення динамічної рівноваги).</p> <p>Дигоксин приймали двома одноразовими дозами по 40 мг (Digacin®, 2 таблетки по 0,25 мг кожна) двічі (ізольовано та після введення семаглутиду дозою 1,0 мг, після досягнення динамічної рівноваги).</p> <p>Семаглутид вводили один раз на тиждень в формі підшкірної ін'єкції, сукупна тривалість становила 14 тижнів (включно з періодом збільшення дози).</p> <p>Дослідження було розподілено на наступні періоди:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Скринінг, для оцінки відповідності добровольців критеріям участі в дослідженні (8 - 29 днів до першого отримання препарату)</li> <li><input type="checkbox"/> Період ізольованого застосування аторвастатину та дигоксину: одноразовий прийом аторвастатину до отримання зразків для ФК аналізу аторвастатину протягом 72 годин.</li> </ul> <p>Зразки для оцінки характеристик аторвастатину аналізували також і на</p>

	<p>пара-гідроксиаторвастатин та орто-гідроксиаторвастатин.          Прийом однієї дози дигоксину до отримання зразків для ФК аналізу дигоксину протягом 120 годин.</p> <p><input type="checkbox"/> Збільшення дози семаглутиду: режим введення зі збільшенням дози протягом вісьмох тижнів, по чотири тижні введення по 0,25 мг та 0,50 мг семаглутиду, з подальшим введенням семаглутиду підтримувальною дозою, по 1,0 мг, протягом ще чотирьох тижнів. П'яту та шосту дози семаглутиду по 1,0 мг вводили для подальшої оцінки ФК характеристик.</p> <p><input type="checkbox"/> Період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду по 1,0 мг: повторення оцінок, проведених при ізольованому прийомі аторвастатину та дигоксину. Дві додаткові дози семаглутиду по 1,0 мг вводили для оцінки лікарської взаємодії після досягнення динамічної рівноваги. Зразки для оцінки ФК характеристик аторвастатину та дигоксину брали через 48 годин після введення семаглутиду п'ятою та шостою дозою, для отримання зразків для оцінки взаємодії з аторвастатином та дигоксином в час, що приблизно відповідає <math>t_{max}</math> семаглутиду.</p> <p><input type="checkbox"/> Період подальшого спостереження: зразки для оцінки повного профілю семаглутиду протягом 840 годин починали після введення останньої дози семаглутиду.</p>
12. Основні критерії включення	<p><input type="checkbox"/> Чоловіки та жінки віком 18 - 55 років (включно) на час підписання документа про поінформовану згоду.</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) від 20,0 до 29,9 <math>\text{kg/m}^2</math> (включно)</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><input type="checkbox"/> Плацебо до семаглутиду, 0 мг/мл (номер серії: CV40231), розчин для підшкірної ін'єкції, в 1,5 мл попередньо наповнених шприц-ручках PDS290. Однократне введення під час скринінгу.</p> <p><input type="checkbox"/> Семаглутид, 1,34 мг/мл (номер серії: DV40009), розчин для підшкірної ін'єкції, в 1,5 мл попередньо наповнених шприц-ручках PDS290. Препарат вводили щотижнево, в шкірну складку на передній ділянці стегна чи стінки черева, в період участі в дослідженні введення препарату здійснювали в одну ділянку. Семаглутид вводили незалежно від прийому їжі, в будь-який час доби, в один день тижня в період участі в дослідженні. Добровольці починали введення семаглутиду з дози 0,25 мг, один раз на тиждень, протягом перших чотирьох тижнів, протягом наступних чотирьох тижнів – один раз на тиждень дозою 0,5 мг, з подальшим введенням протягом ще чотирьох тижнів семаглутиду по 1,0 мг. Надалі вводили п'яту та шосту дози семаглутиду, 1,0 мг, для ФК оцінки.</p> <p><input type="checkbox"/> Аторвастатин (Atorvastatin Hennig®), 1 таблетка по 40 мг (Hennig Arzneimittel GmbH &amp; Co) (номер серії: 130801), приймали однією дозою вранці після утримання від їжі протягом ночі, протягом щонайменше 8 годин, до початку отримання зразків для ФК оцінки під час візиту 2 (ізольований прийом) та візиту 7 (при прийомі після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні по 1,0 мг).</p> <p><input type="checkbox"/> Дигоксин (Digacin ®) 2 таблетки по 0,25 мг (Mibe GmbH Arzneimittel) (номер серії: 1001) приймали однією дозою вранці після утримання від їжі протягом ночі, протягом щонайменше 8 годин, до початку отримання</p>

	<p>зразків для ФК оцінки під час візиту 3 (ізолюваний прийом) та візиту 8 (при прийомі після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні по 1,0 мг).</p> <p>Зразки для оцінки ФК характеристик аторвастатину та дигоксину брали натще, при утриманні від їжі протягом чотирьох годин після прийому.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарати порівняння в цьому дослідженні в одній групі не застосовували.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Отримання серійних зразків крові для біоаналізу аторвастатину (0 – 72 години) та дигоксину (0 – 120 годин) проводили для оцінки кінцевих ФК параметрів. Для оцінки ФК характеристик аторвастатину визначали наступні показники після досягнення ізолюваного прийому однієї дози аторвастатину, та при прийомів після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні по 1,0 мг:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Площа під кривою концентрація аторвастатину в плазмі крові – час за період 0 – 72 години (<math>AUC_{0-72h,atorv,SD}</math>).</li> <li><input type="checkbox"/> Максимальна спостережена концентрація аторвастатину в плазмі крові (<math>C_{max,atorv,SD}</math>).</li> </ul> <p>Для оцінки ФК характеристик дигоксину визначали наступні показники після ізолюваного прийому однієї дози дигоксину, та після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні по 1,0 мг:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Площа під кривою концентрація дигоксину в плазмі крові – час за період з 0 до 120 годин (<math>AUC_{0-120h,digox,SD}</math>).</li> <li><input type="checkbox"/> Максимальна спостережена концентрація дигоксину в плазмі крові (<math>C_{max,digox,SD}</math>).</li> </ul> <p>Для оцінки ФК характеристик семаглутиду визначали наступні показники після 14 тижнів введення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <math>AUC_{t,sema,SS}</math>, площа під кривою концентрація семаглутиду в плазмі крові – час за період 0 – 168 годин, після досягнення динамічної рівноваги.</li> <li><input type="checkbox"/> <math>C_{max,sema,SS}</math>, максимальна спостережена концентрація семаглутиду в плазмі крові після досягнення динамічної рівноваги.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінка за період від до прийому (візит 2, день 1) до подальшого спостереження (візит 12, через 20 тижнів після вихідного етапу):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Кількість побічних реакцій (ПР) в період участі в дослідженні</li> <li><input type="checkbox"/> Кількість гіпоглікемічних епізодів</li> <li><input type="checkbox"/> Поява антитіл до семаглутиду (так/ні) при подальшому спостереженні</li> </ul> <p>Зміна за період від до прийому (візит 1) до завершення прийому (візит 8, день 8 [через 9 днів після введення останньої, шостої, дози семаглутиду по 1,0 мг]):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Клінічний аналіз крові</li> <li><input type="checkbox"/> Біохімічний аналіз крові (включно зі зміною вмісту амілази та ліпази)</li> <li><input type="checkbox"/> Вміст кальцитоніну</li> <li><input type="checkbox"/> Аналіз сечі</li> <li><input type="checkbox"/> Головні показники життєдіяльності організму</li> </ul>

	<input type="checkbox"/> Результати лікарського обстеження <input type="checkbox"/> Електрокардіограма (ЕКГ) <input type="checkbox"/> Вміст глюкози в плазмі крові натще (на вихідному етапі: Візит 2) <input type="checkbox"/> Маса тіла
18. Статистичні методи	<p><b>Визначення розміру вибірки</b>  Дослідження мало розраховану статистичну силу 90 % для демонстрації «відсутності впливу» семаглутиду на показники експозиції аторвастатину та дигоксину (виходячи з припущення, що 24 добровольці завершили участь в дослідженні, а також, що співвідношення значень площі під кривою (AUCs) аторвастатину та дигоксину при експозиції семаглутиду та без неї становить 0,95). «Відсутність впливу» була підтверджена, якщо 90 % довірчий інтервали (ДІ) відповідного співвідношення не виходив за межі інтервалу біоеквівалентності (0,80; 1,25). Статистична сила була розрахована з використанням двох односторонніх t-тестів з 5 % рівнем вірогідності та інтервалом біоеквівалентності [<math>\log(0,80)</math>; <math>\log(1,25)</math>].</p> <p>Аналіз був проведений з використанням лінійних моделей та логарифмічно трансформованих значень.</p> <p><b>Визначення наборів даних для аналізу</b>  Наступні набори даних для аналізу були визначені в протоколі:</p> <p><input type="checkbox"/> Набір даних для аналізу безпеки – дані усіх добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольців, дані яких були включені до набору даних для аналізу безпеки, класифікували як таких, «що отримували препарат».</p> <p><input type="checkbox"/> FAS – дані усіх добровольців, що отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. У виняткових випадках дані добровольців можна було видалити з повного набору даних для аналізу. В таких випадках вилучення повинне було бути обґрунтоване та документально підкріплене. Добровольців, дані яких були включені до повного набору даних для аналізу, класифікували як таких, «що отримували препарат».</p> <p>Аналіз кінцевих ФК параметрів ґрунтувався на даних FAS. Аналіз кінцевих параметрів безпеки ґрунтувався на наборі даних для аналізу безпеки. Дані жодного пацієнта не були вилучені з FAS чи набору даних для аналізу безпеки.</p> <p><b>Первинні кінцеві параметри</b>  Значення AUCs визначали за кривими концентрація – час, за період до введення добровольцями семаглутиду та за період після введення добровольцями п'ятої та шостої дози семаглутиду по 1,0 мг, для розрахунку застосовували не компартментальні методи без моделей, а саме, метод лінійних трапецій з урахуванням спостережених концентрацій у фактичні часові точки.</p> <p>Значення AUCs аналізували з використанням нормальних лінійних моделей та логарифмічно трансформованих значень. До моделей включали, в якості фіксованих чинників, експозицію семаглутиду (наявна чи відсутня) та добровольців. Значення розрахованої різниці при прийомі в різних умовах були надані зворотній трансформації до оригінального масштабу, та наведені, як коефіцієнти співвідношення з 90</p>

% ДІ. Інтервал (0,80; 1,25) розглядали, як інтервал «відсутності впливу», тобто, якщо 90 % ДІ співвідношення АUC аторвастатину чи дигоксину не виходили за межі цього інтервалу, можна було зробити висновок, що клінічно значущий вплив на значення АUC при одночасному отриманні аторвастатину чи дигоксину з семаглутидом.

**Вторинні кінцеві параметри: ФК кінцеві параметри**

Дані за головними підтверджувальними кінцевими ФК параметрами аторвастатину ( $C_{max,atorv,SD}$ ) отримували за кривими концентрація аторвастатину в плазмі крові – час, за період 0 – 72 години після прийому аторвастатину одноразовою дозою ізольовано та після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні дозою по 1,0 мг.

Дані за головними підтверджувальними кінцевими ФК параметрами дигоксину ( $C_{max,digox,SD}$ ) отримували за кривими концентрація дигоксину в плазмі крові – час, за період 0 – 120 годин після прийому дигоксину одноразовою дозою ізольовано та після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні дозою по 1,0 мг.

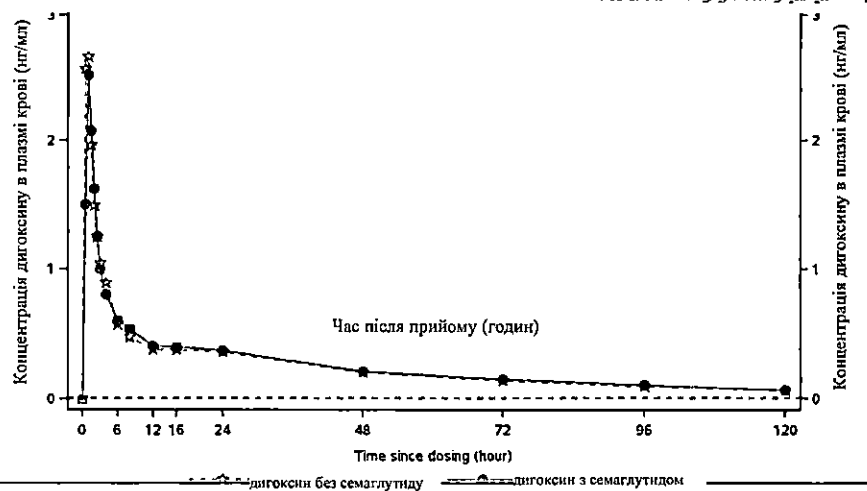
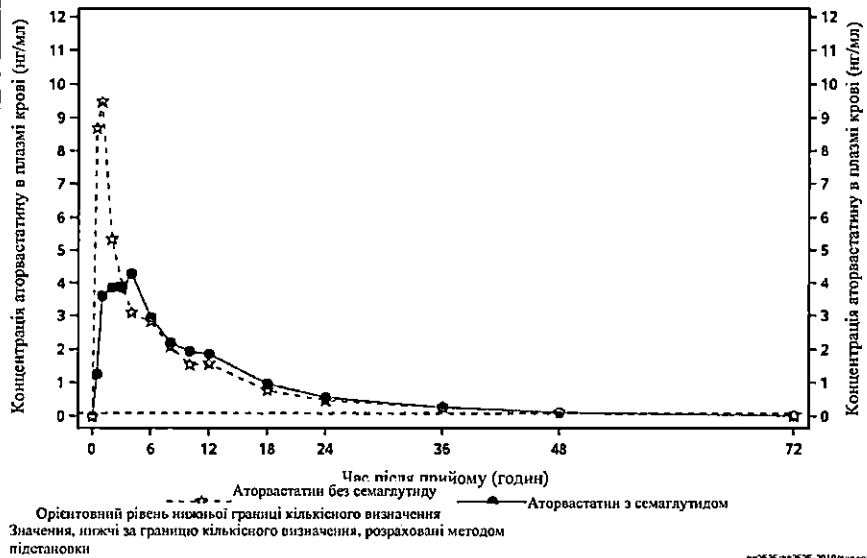
Дані за головними вторинними підтверджувальними кінцевими ФК параметрами семаглутиду ( $AUC_{t,sema,SS}$ ,  $C_{max,sema,SS}$ ), після 14 тижнів введення, отримували за кривими концентрація в плазмі крові – час, за період 0 – 168 годин після останнього введення семаглутиду дозою по 1,0 мг.

Дані за усіма ФК кінцевими параметрами, вказаними вище, підсумовували методами описової статистики.

**Вторинні кінцеві параметри: кінцеві параметри безпеки**

Для оцінки даних за усіма кінцевими параметрами безпеки застосовували методи підсумкової статистики. Усі побічні реакції (ПР) були вказані в переліках, з урахуванням добровольців, з класифікацією за системою органів та класів (СОК), передбаченої Медичним словником для регуляторної діяльності (MedDRA) та термінів переважного вжитку (РТ) MedDRA. Дані щодо усіх ПР в період участі в дослідженні підсумовували методами описової статистики та за частотою, MedDRA СОК, MedDRA РТ, ступенем тяжкості та причинно-наслідковим зв'язком з досліджуваними препаратами. До описової статистики були включені дані щодо кількості та відсотку добровольців, у яких виникли ПР, та кількості реакцій. Дані щодо гіпоглікемічних епізодів в період участі в дослідженні були наведені, як кількість добровольців з принаймні одним епізодом, відсоток добровольців з принаймні одним епізодом, та кількість епізодів. Дані щодо результатів клінічних та біохімічних аналізів крові (включно з визначенням вмісту амілази та ліпази), вмісту кальцитоніну, параметрів аналізу сечі, частоти серцевих скорочень (пульс), САТ та ДАТ, температури тіла, вмісту глюкози в плазмі крові натще, маси тіла та ЕКГ підсумовували методами описової статистики. Були проаналізовані дані за результатами лікарських обстежень, аномальні результати наведені в переліках. На додаток, зміни, в порівнянні з показниками до початку отримання препаратів, були підсумовані в такий саме спосіб. За кожним з параметрів були побудовані графіки за період від скринінгу до візиту на етапі подальшого спостереження. Дані щодо наявності антитіл до семаглутиду були

	класифіковані, як позитивний/негативний, результати наведені в переліках.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	З 31 добровольці, що отримували препарати, 16 були жінками (51,6 %) та 15 – чоловіками (48,4 %). Усі добровольці були білої раси, жоден не був латиноамериканцем. Середній вік становив 45 років, середнє значення індексу маси тіла (ІМТ) – 25,2 кг/м <sup>2</sup> та середній вміст гліколізованого гемоглобіну HbA1c становив 5,1 %.
20. Результати ефективності	Криві середньої концентрації – час аторвастатину та дигоксину після одноразового прийому в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду, при введенні дозою 1,0 мг, та при ізольованому прийомі, наведені нижче:



01SEP2015 09:47:46 - 1\_pk\_p0214\_0014\_pk\_0207\_01

01SEP2015 09:47:52 - 1\_pk\_p0214\_0014\_pk\_0207\_01

	<p>Значення, нижчі за границю кількісного визначення, розраховані методом підстановки</p> <p>Критерій «відсутності впливу» був задоволений за показниками експозиції (AUC) при прийомі в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні дозою по 1,0 мг. Розраховані коефіцієнти (прийом аторвастатину з семаглутидом в порівнянні з показниками при ізольованому прийомі аторвастатину) та відповідні значення ДІ становили:</p> <p>– AUC коефіцієнт співвідношення: 1,02 [0,93; 1,12]<sub>90% ДІ</sub></p> <p>□ Для аторвастатину значення максимальної концентрації (C<sub>max</sub>) було нижчим на 38 % при прийомі в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду, при введенні дозою по 1,0 мг, ніж при ізольованому прийомі. Розраховані коефіцієнти (прийом аторвастатину з семаглутидом в порівнянні з показниками при ізольованому прийомі аторвастатину) та відповідні значення ДІ становили:</p> <p>– C<sub>max</sub> коефіцієнт співвідношення: 0,62 [0,47; 0,82]<sub>90% ДІ</sub></p> <p>□ Для дигоксину однією дозою критерій «відсутності впливу» був задоволений за показниками експозиції (AUC) при прийомі в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду, при введенні дозою по 1,0 мг. Розраховані коефіцієнти (прийом дигоксину з семаглутидом при введенні дозою по 1,0 мг, та відповідні значення ДІ становили:</p> <p>– AUC коефіцієнт співвідношення: 1,02 [0,97; 1,08]<sub>90% ДІ</sub></p> <p>□ Для дигоксину однією дозою значення максимальної концентрації (C<sub>max</sub>) дигоксину при прийомі в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду, при введенні дозою по 1,0 мг, було подібним до такого при ізольованому прийомі. Розраховані коефіцієнти (прийом дигоксину з семаглутидом при введенні дозою по 1,0 мг/ізольований прийом дигоксину) та відповідні значення ДІ становили:</p> <p>– C<sub>max</sub> коефіцієнт співвідношення: 0,93 [0,84; 1,02]<sub>90% ДІ</sub></p> <p>□ Для семаглутиду значення площі під кривою (геометричне середнє) становило 7020 нмоль/год./л, а максимальної концентрації (геометричне середнє) становило 48,6 нмоль/л. Ці значення відповідають даним попередніх спостережень.</p>
21, Результати безпеки	<p>За даними з безпеки, отриманими в цьому дослідженні, були зроблені наступні висновки щодо безпеки:</p> <p>□ Нові проблеми безпеки, пов'язані з підшкірним введенням семаглутиду дозою по 1,0 мг ідентифіковані не були.</p> <p>□ Повідомлення про випадки смерті, серйозних ПР чи медичні явища особливого інтересу були відсутні.</p> <p>□ В цілому, чотири добровольці були відсторонені внаслідок ПР: два добровольці при ізольованому прийомі аторвастатину та два добровольці при ізольованому введенні семаглутиду. Три з чотирьох реакцій минули. Реакція, що не минула, полягала в переломі щиколотки в період ізольованого прийому аторвастатину.</p> <p>□ В цілому, про 271 ПР в період участі в дослідженні, повідомили 28 з 31 (90 %) добровольців, з яких про 223 ПР було повідомлено при ізольованому введенні семаглутиду (протягом 86 днів), та 16 і 9 реакцій в періоди прийому аторвастатину та дигоксину з семаглутидом (по сім</p>

	<p>днів кожний), відповідно.</p> <p><input type="checkbox"/> Найчастішими ПР були ПР з боку шлунково-кишкового тракту (147 реакцій добровольців у 22 добровольців, 71 % від усіх добровольців), найчастішими були реакції за РТ «нудота», «блювання» та «діарея». З 73 епізодів нудоти про 64 епізоди повідомили 18 добровольців при ізольованому отриманні семаглутиду, про три епізоди – по два добровольці при прийомі аторвастатину з семаглутидом та дигоксину з семаглутидом.</p> <p><input type="checkbox"/> Більшість реакцій, про які було повідомлено в період ізольованого прийому семаглутиду, були низького ступеня тяжкості (171 реакція), середнього ступеня тяжкості (51 реакція) та одна реакція була високого ступеня тяжкості (нудота). При прийомі аторвастатину з семаглутидом 15 реакцій, про які було повідомлено, були низького ступеня тяжкості, одна – середнього ступеня тяжкості, тяжкі реакції були відсутні. При прийомі дигоксину з семаглутидом 7 реакцій про які було повідомлено, були низького ступеня тяжкості, одне – середнього ступеня тяжкості, і одна – високого ступеня тяжкості (діарея).</p> <p><input type="checkbox"/> Тяжкі чи підтвержені даними щодо вмісту глюкози в крові симптоматичні гіпоглікемічні епізоди були відсутні. З трьох епізодів, про які було повідомлено в період введення семаглутиду, один був безсимптомним (вміст глюкози в крові 3,9 ммоль/л), ще два були, ймовірно, симптоматичними, але не підтвердженими вимірюванням вмісту глюкози в крові.</p> <p><input type="checkbox"/> Середня маса тіла знизилась на 6,1 кг за період від до початку введення препаратів і до завершення введення.</p> <p><input type="checkbox"/> Середнє збільшення частоти пульсу після завершення введення, в порівнянні з показниками до отримання препаратів, становило 1,0 удар/хв. Аторвастатин, ізольовано, не викликав збільшення частоти пульсу, таке збільшення частоти пульсу спостерігали при прийомі із семаглутидом. При прийомі дигоксину ізольовано та в період прийому дигоксину із семаглутидом спостерігали зниження частоти пульсу.</p> <p><input type="checkbox"/> Клінічно значущі проблеми безпеки, за результатами клінічних лабораторних аналізів (включно з даними щодо вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну), лікарських обстежень, аналізу сечі та клінічного аналізу крові, ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> Антитіла до семаглутиду не були виявлені у жодного з добровольців.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><input type="checkbox"/> Семаглутид, після досягнення динамічної рівноваги, не змінював показники загальної експозиції аторвастатину та дигоксину.</p> <p><input type="checkbox"/> Семаглутид, після досягнення динамічної рівноваги, не змінював показники максимальної концентрації дигоксину. Максимальна концентрація аторвастатину знизилась на 38 % при прийомі після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду, менше з тим, з урахуванням того, що значення загальної експозиції не змінювалось, таке зниження було класифіковане як таке, що не має клінічної значущості.</p> <p><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки чи переносимості семаглутиду при ізольованому введенні чи при застосуванні з аторвастатином чи дигоксином виявлені не були.</p>

Потреба коригування дози аторвастатину та дигоксину при прийомі в період введення семаглутиду відсутня.

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 №16**

1, Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, з однією послідовністю перехресне, одноцентрове дослідження для оцінки впливу семаглутиду на фармакокінетичні характеристики етинілестрадіолу та левоноргестрелу, в формі комбінованого контрацептивного препарату, для перорального прийому, після багаторазового введення семаглутиду добровольцям з цукровим діабетом 2-го типу. NN9535-3819
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	25 березня 2011 – 19 січня 2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість	В цілому, був проведений скринінг 86 потенційних добровольців для участі в

досліджуваних	<p>дослідження (заплановано 90), 43 розпочали введення препарату (заплановано 43), та отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольців, що вибули, заміняли на запасних, аби забезпечити завершення участі в дослідженні 30 добровольцями. Чотири (4) добровольці були відсторонені. Одного (1) добровольця було відсторонено внаслідок побічних реакцій (ПР), три добровольці вибули, оскільки відкликали інформовану згоду.</p> <p>В цілому, 39 добровольці завершили участь в дослідженні Дані усіх 39 добровольців були включені до наборів даних для аналізу ФК, фармакодинамічних (ФД) характеристик та даних з безпеки.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна задача:</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка того, чи змінює семаглутид після досягнення динамічної рівноваги, при введенні дозою 1,0 мг один раз на тиждень, показники експозиції етинілестрадіолу (ЕЕ) та левоноргестрелу (ЛН) після досягнення динамічної рівноваги.</p> <p>Вторинні задачі:</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка того, чи змінює семаглутид після досягнення динамічної рівноваги, при введенні дозою 1,0 мг один раз на тиждень, інші фармакокінетичні (ФК) параметри ЕЕ та ЛН.</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка ФК характеристик семаглутиду під час збільшення дози (0,25 мг, 0,5 мг та 1,0 мг один раз на тиждень) та після досягнення динамічної рівноваги при введенні дозою 1,0 мг один раз на тиждень.</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості.</p>
11, Дизайн клінічного випробування	<p>Було проведене відкрите, з однією послідовністю, перехресне, одноцентрове ФК дослідження. ФК профіль двох компонентів, ЕЕ та ЛН, в комбінованому контрацептивному препараті для перорального прийому (ОК) оцінювали до початку введення семаглутиду та після введення семаглутиду (після досягнення динамічної рівноваги, при введенні дозою по 1,0 мг один раз на тиждень), ОК приймали в два періоди, кожний тривалість по вісім днів.</p> <p>Був застосований режим збільшення дози семаглутиду (один раз на тиждень по 0,25 мг протягом перших чотирьох тижнів, надалі по 0,5 мг протягом наступних чотирьох тижнів, з подальшим збільшенням дози до 1,0 мг, протягом п'ятьох тижнів). Одну ін'єкцію плацебо до семаглутиду здійснювали один раз (на етапі скринінгу, до введення першої дози семаглутиду), для підтвердження бажання та здатності добровольців самостійно робити собі ін'єкції.</p> <p>Дослідження було розподілено на наступні періоди:</p> <p><input type="checkbox"/> Період скринінгу: 1 – 4 тижні.</p> <p><input type="checkbox"/> Період, вільний від введення семаглутиду: здійснювали оцінку протягом приблизно двох тижнів для досягнення динамічної рівноваги ФК характеристик двох компонентів ОК (8 днів для досягнення динамічної рівноваги ОК; 10 днів отримання зразків для ФК аналізу). Цей період називали «ФК ОК 1» (Дні 7 – 16 після включення в дослідження) в таблицях ФК параметрів ОК та «Період 1» (Дні 0 – 15 після включення в дослідження) в таблицях з даними з безпеки.</p> <p><input type="checkbox"/> Період збільшення дози семаглутиду до досягнення динамічної рівноваги: чотири тижні введення по 0,25 мг один раз на тиждень, чотири тижні введення по 0,5 мг один раз на тиждень, та п'ять тижнів введення один раз на тиждень дозою по 1,0 мг; в цілому, 13 тижнів.</p> <p><input type="checkbox"/> Здійснювали оцінку за приблизно двотижневий період для досягнення динамічної рівноваги ФК характеристик двох компонентів ОК: 8 днів прийому ОК в четвертий тиждень введення семаглутиду дозою по 1,0 мг, з</p>

	<p>послідуючим 10-денним періодом отримання зразків для ФК аналізу ОК і оцінки впливу п'ятої дози семаглутиду, 1,0 мг, та зразків для ФК аналізу семаглутиду. Також здійснювали оцінку ФК характеристик після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні дозою 1,0 мг. Цей період називали «ФК ОК 2» (Дні 101 – 110 після включення в дослідження) в таблицях ФК параметрів.</p> <p><input type="checkbox"/> Період подальшого спостереження, включно з отриманням зразків для ФК аналізу семаглутиду (4 тижні). Цей період називали «Період 2» (Дні 16 – 135 після включення в дослідження) в таблицях з даними з безпеки, в нього входив період збільшення дози семаглутиду до досягнення динамічної рівноваги, період прийому ОК після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду та період подальшого спостереження.</p>
12. Основні критерії включення	Жінки після досягнення менопаузи, віком $\geq 18$ , з індексом маси тіла від 18,5 до 35,0 кг/м <sup>2</sup> (включно), з цукровим діабетом 2-го типу, в зв'язку з яким вони лише дотримувались дієти та виконували фізичні вправи, або приймали метформін (ізолювано), з вмістом HbA <sub>1c</sub> 6,5 – 10 % (включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><input type="checkbox"/> Плацебо до семаглутиду, (0 мг/мл) (номер серії: VLDP027), яке вводили один раз, під час скринінгу, для підтвердження бажання та здатності добровольців здійснювати ін'єкції самостійно, в шприц-ручках NordiPen®. Плацебо постачали в картриджах по 1,5 мл.</p> <p><input type="checkbox"/> Семаглутид, (3 мг/мл) (номер серії: VLDP020), для самостійного підшкірного введення добровольцям в ділянку на передній стінці черева, незалежно від прийому їжі, в будь-який час доби, з використанням системи NordiPen®, максимальній об'єм 400 мкл, мінімальне збільшення на 10 мкл, та голки NovoFine® 30G (8 мм). Втім останню дозу до початку збору зразків для ФК аналізу ОК слід було ввести вранці, для забезпечення можливості точної оцінки впливу на ОК в час досягнення C<sub>max</sub> семаглутиду. Об'єм введення, для досягнення номінальної дози, округлювали до найближчого об'єму для отримання фактичної дози (об'єму) 0,24 мг (80 мкл), 0,51 мг (179 мкл) та 0,99 мг (330 мкл), які в цьому документі вказані, як номінальні дози 0,25, 0,5 та 1,0 мг.</p> <p><input type="checkbox"/> Доза ОК препарату Microgyn® (одна таблетка з вмістом 0,15 мг LN та 0,03 мг EE) (номер серії: 93056B) становила одну таблетку на день (прийом вранці).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарати порівняння в цьому дослідженні в одній групі не застосовували.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<i>Фармакокінетичні характеристики:</i> отримання серійних зразків крові для біоаналізу концентрації в сироватці крові EE та LN отримували протягом часу від до прийому (-15 хв.) до 216 години після прийому, двічі, в період, вільний від отримання семаглутиду (Візит 3) та в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні дозою 1,0 мг (Візит 10). Зразки крові для біоаналізу семаглутиду брали в період збільшення дози та в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні дозою 1,0 мг. При введенні кожною з доз зразок брали в час, близький до значення t <sub>max</sub> після першої ін'єкції, тобто, в день 1 – 3 після ін'єкції. Також отримували зразки для оцінки мінімальної концентрації після четвертої ін'єкції семаглутиду кожною з доз. В період після досягнення динамічної

	<p>рівноваги семаглутиду при введенні дозою 1,0 мг зразки брали часто, від часу до ін'єкції до завершення п'ятьох тижнів після ін'єкції.</p> <p><i>Фармакодинамічні характеристики, пошуковий аналіз:</i> маса тіла, вміст НbA<sub>1c</sub> та глюкози в плазмі крові натще.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінка безпеки ґрунтувалась на даних щодо побічних реакцій, гіпоглікемічних епізодів, результатах ЕКГ, головних показниках життєдіяльності організму, результатах лікарського обстеження, самостійного вимірювання вмісту глюкози в плазмі крові натще, клінічних аналізів крові, біохімічного аналізу крові (включно з оцінкою вмісту кальцитоніну, ліпази та амілази), аналізу сечі та оцінки наявності антитіл до семаглутиду.</p>
18. Статистичні методи	<p><input type="checkbox"/> <i>Набори даних для аналізу</i></p> <p><input type="checkbox"/> Один набір даних для аналізу: було визначено повний набір даних для аналізу (FAS). До FAS були включені дані усіх добровольців, що отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольців, дані яких були включені до FAS, класифікували як таких, «що отримували препарат». Аналіз ФК, ФД характеристик та безпеки ґрунтувався на даних FAS. У виняткових випадках дані добровольців чи профілі можна було вилучити з оцінки ФК характеристик EE, LN чи семаглутиду, наприклад, у наявності у добровольця симптомів порушень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які могли вплинути на абсорбцію препарату. В таких випадках вилучення повинне було бути обґрунтоване та документально підкріплене.</p> <p>Статистичну силу для первинного кінцевого критерія (порівняння значень AUC<sub>t</sub> EE та LN при прийомі в період до введення семаглутиду та після завершення введення семаглутиду для оцінки біоеквівалентності) розраховували методом проведення двох односторонніх t-тестів біоеквівалентності з 5 % рівнем вірогідності та межами біоеквівалентності log (0,80), log (1,25), виходячи з припущення, що істинна різниця дорівнює log (1).</p> <p><input type="checkbox"/> <i>Фармакокінетичний аналіз за первинним параметром</i></p> <p><input type="checkbox"/> Первинна задача цього дослідження полягала в оцінці того, чи змінює семаглутид, після досягнення динамічної рівноваги, показники експозиції EE та LN. Для цього оцінювали значення кінцевих параметрів; значення AUC<sub>t</sub>, EE та AUC<sub>t</sub>, LN, за кривими концентрація – час за 24 години після досягнення динамічної рівноваги, за даними, отриманими в День 7 та День 101 для EE та LN, відповідно, та в Дні 101 – 102, через 24 години після отримання добровольцем п'ятої ін'єкції семаглутиду дозою 1,0 мг. Отже, отримували значення AUC<sub>t</sub>, EE та AUC<sub>t</sub>, LN, визначені в період без введення семаглутиду (протягом періоду, вільного від введення семаглутиду) та в період введення семаглутиду (в період після досягнення динамічної рівноваги). Для оцінки значення AUC<sub>t</sub> застосовували не компартментальні методи без моделей. Дані щодо AUC<sub>t</sub>, EE та AUC<sub>t</sub>, LN аналізували з використанням моделей лінійних трапецій та логарифмічно трансформованих значень. До моделей включали фактор експозиції семаглутиду (наявна чи відсутня) та добровольців в якості фіксованих ефектів. Значення розрахованої різниці надавали зворотній трансформації до оригінального масштабу та наводили, як коефіцієнти співвідношення з 90 % довірчим інтервалом (ДІ), Біоеквівалентність була підтверджена, якщо 90 % ДІ коефіцієнтів співвідношення AUC<sub>t</sub> EE та LN не виходили за межі діапазону 0,80 – 1,25.</p> <p><input type="checkbox"/> <i>Фармакокінетичний та фармакодинамічний аналіз за вторинними параметрами</i></p> <p><input type="checkbox"/> При оцінці даних за усіма кінцевими параметрами враховували фактичний</p>

час. Значення  $C_{max, sema}$  визначали, як максимальне з усіх валідних концентрацій, а  $t_{max, sema}$  – як відповідні часові точки. Період термінального напіввиведення,  $t_{1/2, EE}$ ,  $t_{1/2, LN}$  та  $t_{1/2, sema}$  визначали, як  $t_{1/2} = \log_2/\lambda_z$ , де значення постійної швидкості термінального виведення,  $\lambda_z$ , розраховували методом логарифмічно – лінійної регресії за термінальною частиною кривої концентрація – час EE, LN та семаглутиду, відповідно.

□ Значення  $CL/F_{EE}$ ,  $CL/F_{LN}$  та  $CL/F_{sema}$  визначали, як доза/AUC<sub>t</sub>. Значення  $Vz/F_{EE}$ ,  $Vz/F_{LN}$  та  $Vz/F_{sema}$  визначали, як  $(CL/F)/\lambda_z$  для кожної з трьох концентрацій.

□ Дані за усіма ФК та ФД кінцеві параметрами підсумовували методами описової статистики. Були побудовані криві індивідуальних та середніх ФК профілів EE, LN та семаглутиду, з використанням показників концентрації, як в лінійному, так і логарифмічно-лінійному масштабах. Інформація о результатах статистичного аналізу включала і розраховані значення найменших середніх квадратів, і абсолютні значення. Розрахована середня різниця (чи коефіцієнти співвідношення) вказана з двосторонніми ДІ для кожного з ФК кінцевих параметрів, розглянутих в статистичному аналізі. Якщо показники за кінцевими параметрами надавали логарифмічній трансформації, значення розрахованої різниці та ДІ надавали зворотній трансформації, до оригінального масштабу, як співвідношення при прийомі в двох умовах (при наявності та відсутності експозиції семаглутиду), і відповідні ДІ. Значення  $C_{max EE}$  та  $C_{max LN}$  аналізували з використанням лінійних нормальних моделей та логарифмічно трансформованих даних. Показник експозиції семаглутиду та добровольців в моделях враховували, як фіксований ефект. Значення розрахованої різниці надавали зворотній трансформації, до оригінального масштабу, та наведені, як коефіцієнти співвідношення з відповідними ДІ.

□ *Аналіз даних з безпеки*

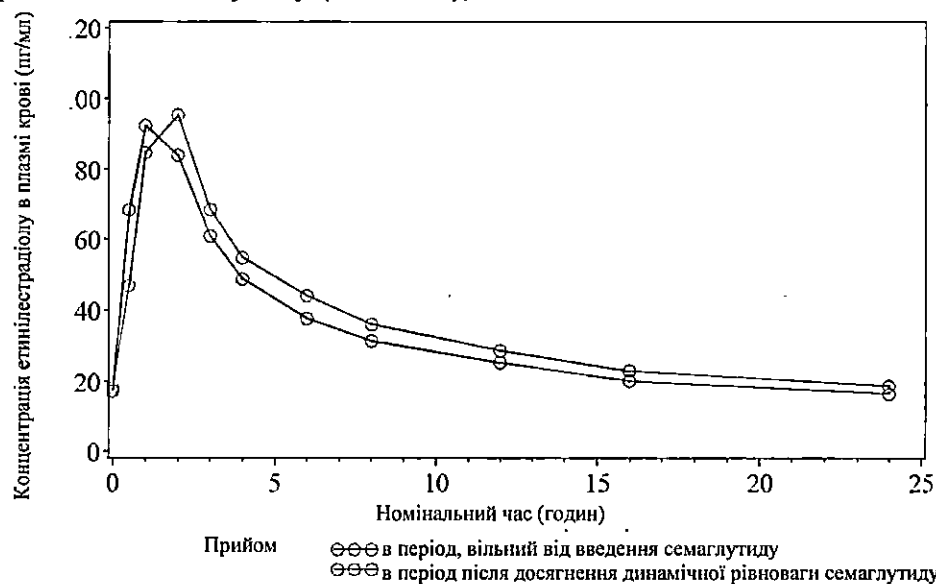
□ Для оцінки даних за усіма кінцевими параметрами безпеки застосовували методи підсумкової статистики. Жодну гіпотезу методами формальної статистики не перевіряли, методи для підстановки відсутніх даних не застосовували. Усі побічні реакції (ПР) були вказані в переліках, з урахуванням добровольців, з класифікацією за системою органів та класів (СОК), MedDRA та термінів переважного вжитку (РТ). Дані щодо усіх ПР в період участі в дослідженні підсумовували методами описової статистики та за частотою, MedDRA СОК, MedDRA РТ, ступенем тяжкості та причинно-наслідковим зв'язком з досліджуваними препаратами. До описової статистики були включені дані щодо кількості та відсотку добровольців, у яких виникли ПР, та кількості реакцій. Дані щодо гіпоглікемічних епізодів в період участі в дослідженні були наведені, як кількість добровольців з принаймні одним епізодом (N), відсоток добровольців з принаймні одним епізодом (%), та кількість епізодів (E). Дані щодо результатів ЕКГ, головних показників життєдіяльності організму, результатів лікарських обстежень, клінічних та біохімічних аналізів крові (включно з визначенням вмісту кальцитоніну, ліпази та амілази), аналізу сечі та на наявність антитіл до семаглутиду підсумовували методами описової статистики. Усі лабораторні значення, що виходять за межі діапазону норми, були наведені в переліках з урахуванням добровольця та часу отримання зразка.

□ *Ретроспективний аналіз*

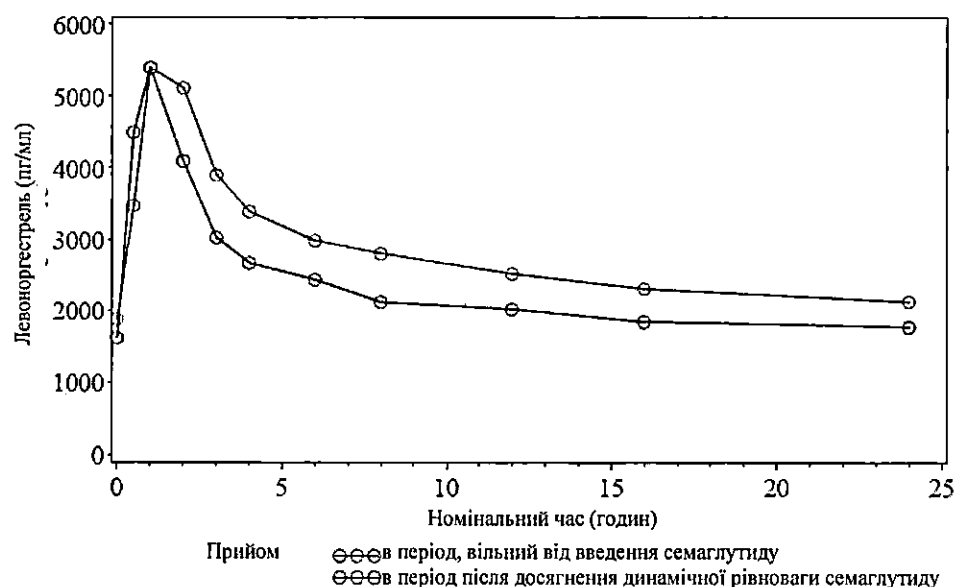
□ В якості додаткового ретроспективного аналізу було проведено оцінку впливу зміни маси тіла при отриманні препарату на первинні кінцеві параметри.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) Сорок три жінки, що отримували досліджувані препарати, були білої раси, середній вік становив 62,6 роки (діапазон 45 – 73 роки), Середній зріст становив 1,62 м (діапазон: 1,55 – 1,76), середня маса тіла – 77,5 кг (діапазон: 58 – 96,8), середнє значення ІМТ – 29,4 кг/м<sup>2</sup> (діапазон: 22 – 34,7). Середня тривалість діабету становила 9,1 роки, середній вміст HbA1c – 7,3 %, середній вміст глюкози в плазмі крові – 7,8 ммоль/л.

20. Результати ефективності Криві середньої концентрації – час LN та EE при прийомі в період, вільний від введення семаглутиду (ФК ОК 1) та в період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду (ФК ОК 2), наведені нижче:



Графік середньої концентрації етинілестрадіолу – час, Профіль за час 0 – 24 год., лінійний масштаб, повний набір даних для аналізу



Графік середнього профілю концентрація - час левоноргестрелю за період 0 - 24 год., лінійний масштаб, повний набір даних для аналізу

#### ФК EE та LN

□ Була продемонстрована біоеквівалентність за первинним кінцевим параметром, AUC<sub>0-t</sub>, для EE, але не для LN. Розраховані коефіцієнти та відповідні значення ДІ становили:

- EE: після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду в порівнянні з

показниками при прийомі в період, вільний від введення семаглутиду: 1,11 (90% ДІ [1,06; 1,15])

- LN: після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду в порівнянні з показниками при прийомі в період, вільний від введення семаглутиду: 1,20 (90% ДІ [1,15; 1,26])

AUC<sub>t</sub> для обох компонентів ОК, EE та LN були трохи вищими при прийомі в період введення семаглутиду.

Щодо Стах, розраховані коефіцієнти та відповідні значення ДІ становили:

- EE: після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду в порівнянні з показниками при прийомі в період, вільний від введення семаглутиду: 1,04; 90% ДІ [0,98; 1,10])

- LN: після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду в порівнянні з показниками при прийомі в період, вільний від введення семаглутиду: 1,05 (90% ДІ: [0,99; 1,12])

Очевидна різниця за жодним з ФК параметрів ОК при прийомі в два періоди виявлена не була.

Вторинні ФК кінцеві параметри EE та LN при прийомі в період, вільний від введення семаглутиду (ФК ОК 1), та після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду (ФК ОК 2) підсумовані в таблиці нижче.

	Етинілестрадіол		левоноргестрел	
	ФК ОК 1	ФК ОК 2	ФК ОК 1	ФК ОК 2
Кількість добровольців	37	37	40	40
t <sub>max</sub> , SS (год.)				
N	37	37	40	40
Медіана	1,00	2,00	1,00	1,00
Strough, SS (пг/мл)				
N	37	37	40	40
Геометричне середнє (KB)	16,0 (37,7)	16,6 (41,6)	1524,4 (33,9)	1744,9 (37,0)
t half, SS (год.)				
N	33	36	40	40
Геометричне середнє (KB)	23,8 (41,8)	27,4 (83,9)	35,1 (20,1)	33,5 (35,7)
CL/F, SS (L/h)				
N	37	37	40	40
Геометричне середнє (KB)	40,1 (36,6)	36,2 (37,9)	2,8 (35,2)	2,4 (38,9)
Vz/F, SS (L)				
N	33	36	40	40
Геометричне середнє (KB)	1300,1 (53,7)	1415,8 (114,9)	144,0 (35,1)	114,0 (58,1)

N = кількість добровольців, дані яких були включені в аналіз ФК кінцевих параметрів.  
 SS = стан динамічної рівноваги, SD = стандартне відхилення, KB = коефіцієнт варіації, в %  
 ФК ОК 1 = період, вільний від введення семаглутиду; ФК ОК 2 = період після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду.

#### ФК характеристики семаглутиду

**Вторинні ФК кінцеві параметри після досягнення динамічної рівноваги при введенні семаглутиду дозою по 1,0 мг:** після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду при введенні дозою по 1,0 мг геометричні середні значення AUC<sub>t</sub> становили 4602,0 нмоль\*год./л, Стах – 33,8 нмоль/л, t<sub>1/2</sub> – 164,83 год, CL/F – 0,05 л/год., Vz/F – 12,4 л та медіанне значення t<sub>max</sub> – 35,95 год.

**Мінімальна концентрація семаглутиду в період збільшення дози:** мінімальна концентрація семаглутиду зростала зі збільшенням дози семаглутиду. Геометричні середні (СВ) значення мінімальної концентрації

	<p>при введенні семаглутиду дозами 0,25, 0,5 та 1,0 мг становили 4,4 (31,5), 11,7 (20,2) та 21,2 (19,7) ммоль/л, відповідно.</p> <p><b>Пошукові ФД кінцеві параметри</b></p> <p><input type="checkbox"/> Середня зміна маси тіла та вмісту HbA<sub>1c</sub> за період від скринінгу до візиту для подальшого обстеження (через п'ять тижнів після останнього введення семаглутиду) становили:</p> <p>o Маса тіла: -5,0 (3,4) кг</p> <p>o HbA<sub>1c</sub>: -1,04 (0,64) %</p> <p><input type="checkbox"/> Середнє (СВ) значення вмісту глюкози в плазмі крові натще становило 8,4 (1,8) ммоль/л на час Візиту 3 / День 7 (останній день прийому ОК до початку введення семаглутиду) та 6,5 (1,2) ммоль/л на час Візиту 10 / День 100 (день останньої ін'єкції семаглутиду). Середнє (СВ) значення вмісту глюкози в плазмі крові натще, за результатами самостійного вимірювання, в День 16 (до початку введення семаглутиду) та в День 106 (через 6 днів після введення останньої дози семаглутиду дозою 1 мг) становило 8,03 (1,55) ммоль/л та 6,35 (1,04) ммоль/л, відповідно.</p>
21, Результати безпеки	<p><input type="checkbox"/> Повідомлення про випадки смерті чи серйозні ПР в період участі дослідження були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> Одна СПР не в період участі в дослідженні (Базедова хвороба) було діагностовано майже через п'ять місяців після останньої ін'єкції семаглутиду, про нього було повідомлено через сім місяців після останньої ін'єкції.</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, про 199 ПР в період участі в дослідженні повідомили 38/43 (88,4 %) добровольці дослідження, всі вони були низького чи середнього ступеня тяжкості.</p> <p><input type="checkbox"/> Найчастішими ПР в період участі в дослідженні були ПР з боку ШКТ (73 реакції у 27 добровольців [62,8 %]), більшість з них (≥ 75 %) була низького ступеня тяжкості (кілька реакцій середнього ступеня тяжкості та жодне високого ступеня тяжкості). Ними були, переважно, нудота (про яку повідомили 53,5 % добровольців). Згідно з оцінкою, наданою дослідником, нудота найчастіше була переривчастою, найсильнішою вранці та протягом перших кількох днів після ін'єкції семаглутиду, реакція минула у всіх добровольців. Про епізоди блювання повідомили 9,3 % добровольців. Другою за частотою ПР в період участі в дослідженні були порушення з боку обміну речовин та розлади харчування (27 реакцій у 26 добровольців [60,5 %]), включно зі зниженням апетиту (повідомили 58,1 % добровольців).</p> <p><input type="checkbox"/> Одного (1) добровольця було відсторонено від подальшої участі в дослідженні внаслідок ПР з боку ШКТ в період участі в дослідженні, нудота, діарея та блювання. Усі три реакції були класифіковані, як медичні явища особливого інтересу (MESIs), оскільки вони стали причиною відміни досліджуваного препарату. Вони були переривчастими, доброволець одужав.</p> <p><input type="checkbox"/> Частота гіпоглікемічних явищ була низькою. Жоден епізод не був підтверджений (за класифікацією компанії А/Т Ново Нордіск. Один (1) доброволець повідомив про підтверджений епізод симптоматичної гіпоглікемії (вміст глюкози в плазмі крові 3,8 ммоль/л), про епізод гіпоглікемії ще у одного добровольця було повідомлено, як про ПР.</p> <p><input type="checkbox"/> В період участі в дослідженні повідомлення про реакції на ділянці ін'єкції були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> Повідомлення про клінічно значущі зміни лабораторних параметрів безпеки були відсутні. У кількох добровольців в період участі в дослідженні були виявлені підвищення SGOT та АЛАТ, в більшості випадків показники нормалізувались станом на День 135.</p>

	<p><input type="checkbox"/> Було виявлено незначне зростання середнього рівня ліпази. Про два випадки зростання рівня ліпази було повідомлено, як про MESIs у двох добровольців.</p> <p><input type="checkbox"/> Середнє зниження САТ становило -8,1 мм рт.ст., -10,9 мм рт.ст. та -4,7 мм рт.ст. за період від скринінгу до Дня 7 (останній день прийому ОК до початку введення семаглутиду) до Дня 100 (день останньої ін'єкції семаглутиду) та Дня 135 (Візит 5 в період подальшого спостереження після останньої ін'єкції семаглутиду), відповідно. Середнє зниження ДАТ становило -6,1 мм рт.ст., -5,8 мм рт.ст. та -0,5 мм рт.ст. за період від скринінгу до Дня 7, Дня 100 та Дня 135, відповідно. Середня зміна частоти пульсу становила -2,3 удари/хв., 4,0 удари/хв. та 0,1 удари/хв. період від скринінгу до Дня 7, Дня 100 та Дня 135, відповідно.</p> <p><input type="checkbox"/> Клінічно значущі зміни результатів ЕКГ, лікарських обстежень, клінічних аналізів крові, аналізів вмісту кальцитоніну чи аналізу сечі ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> Антитіла до семаглутиду не були виявлені у жодного з добровольців.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><input type="checkbox"/> Біоеквівалентність, при прийомі з семаглутидом та без нього, була продемонстрована за значеннями АUC<sub>t</sub> для EE, але не LN. Показники експозиції компонентів ОК дещо зростали при прийомі після введення семаглутиду.</p> <p><input type="checkbox"/> Клінічно значущі зміни показників загальної експозиції EE та LN виявлені не були. Таким чином, зниження ефективності ОК під впливом семаглутиду не очікується.</p> <p><input type="checkbox"/> Очевидна різниця за жодним з інших ФК параметрів ОК при прийомі в два періоди виявлена не була. Розраховані коефіцієнти співвідношення та 90 % ДІ значення C<sub>max</sub> EE та LN становили 1,04 (0,98; 1,10) та 1,05 (0,99; 1,12), відповідно.</p> <p><input type="checkbox"/> Після досягнення динамічної рівноваги при введенні семаглутиду дозою 1,0 мг геометричне середнє значення t<sub>1/2</sub> становило 164,83 год., геометричне середнє значення CL/F – 0,05 л/год, а медіана значення t<sub>max</sub> – 35,95 год, відповідно. Значення мінімальної концентрації семаглутиду зростало зі збільшенням дози семаглутиду.</p> <p><input type="checkbox"/> Хоча дизайн цього дослідження не дозволяв оцінити вплив семаглутиду на ФД кінцеві параметри (відсутність контрольної групи), профіль ефективності семаглутиду дозою по 1,0 мг, як представляється, відповідає результатам попереднього дослідження Фази 2.</p> <p><input type="checkbox"/> Нові проблеми безпеки в цьому дослідженні виявлені не були.</p>

Заявник  
(власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Генеральний директор

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 №17**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, одноцентрове, подвійне сліпе, в два періоди, перехресне дослідження, з включенням здорових добровольців, для оцінки біоеквівалентності семаглутиду при підшкірному введенні, виготовленого за різними виробничими процесами. NN9535-4010
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 20 грудня 2012 Дата завершення: 16 травня 2013
8. Країни, де проводилося клінічне	Німеччина

випробування																					
9. Кількість досліджуваних	<p>Згідно з розрахунком статичної сили, для демонстрації біоеквівалентності синтезованого та рекомбінантного семаглутиду було необхідно, щоби участь в дослідженні завершили 24 добровольці.</p> <p>В цілому, було проведено скринінг 54 добровольці, з яких було рандомізовано 28 добровольців, які й отримували досліджуваний препарат. Найчастішими причинами відсіву на етапі скринінгу були клінічно значущі аномалії результатів лабораторних аналізів. Завершили участь в дослідженні 27 добровольців. Одного добровольця було рандомізовано помилково, отже, його було відсторонено після першого періоду дослідження через порушення протоколу. Дані усіх 28 добровольців, що отримували досліджуваний препарат, були включені до повного набору даних для аналізу та набору даних для аналізу безпеки.</p> <table border="1" data-bbox="480 656 1477 981"> <thead> <tr> <th></th> <th>В цілому, N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Залучено до скринінгу</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>Відсіяні за результатами скринінгу</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>Рандомізовані</td> <td>28 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Отримували препарат</td> <td>28 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Відсіяні на етапі / після рандомізації</td> <td>1 (3,6)</td> </tr> <tr> <td>Порушення протоколу</td> <td>1 (3,6)</td> </tr> <tr> <td>Завершили участь в дослідженні</td> <td>27 (96,4)</td> </tr> <tr> <td>Повний набір даних для аналізу</td> <td>28 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Набір даних для аналізу безпеки</td> <td>28 (100,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: кількість добровольців  %: відсоток рандомізованих добровольців  Отримували препарат: отримали будь-який препарат в передбаченій послідовності</p>		В цілому, N (%)	Залучено до скринінгу	54	Відсіяні за результатами скринінгу	26	Рандомізовані	28 (100,0)	Отримували препарат	28 (100,0)	Відсіяні на етапі / після рандомізації	1 (3,6)	Порушення протоколу	1 (3,6)	Завершили участь в дослідженні	27 (96,4)	Повний набір даних для аналізу	28 (100,0)	Набір даних для аналізу безпеки	28 (100,0)
	В цілому, N (%)																				
Залучено до скринінгу	54																				
Відсіяні за результатами скринінгу	26																				
Рандомізовані	28 (100,0)																				
Отримували препарат	28 (100,0)																				
Відсіяні на етапі / після рандомізації	1 (3,6)																				
Порушення протоколу	1 (3,6)																				
Завершили участь в дослідженні	27 (96,4)																				
Повний набір даних для аналізу	28 (100,0)																				
Набір даних для аналізу безпеки	28 (100,0)																				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна задача:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Продемонструвати біоеквівалентність досліджуваних препаратів, семаглутиду (синтезованого) та семаглутиду (рекомбінантного) при одноразовому підшкірному введенні.</p> <p><b>Вторинні задачі:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка безпеки та переносимості при одноразовому підшкірному введенні досліджуваних препаратів, семаглутиду (синтезованого) та семаглутиду (рекомбінантного).</p>																				
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване, одноцентрове, подвійне сліпе, в два періоди, перехресне дослідження з включенням здорових добровольців для оцінки профілів концентрації семаглутиду після одноразової п/ш ін'єкції по 0,5 мг синтезованого (семаглутид А) та рекомбінантного (семаглутид Б) семаглутиду. Кожен з добровольців отримував по дві однократні дози – одну дози семаглутиду А та одну дозу семаглутиду Б. Втім доброволець 0047 отримав лише одну дозу, його було відсторонено після введення семаглутиду Б.</p> <p>Усі здорові добровольці, включені в дослідження, здійснили, в цілому, по 26 візитів (за винятком добровольця 0047, якого було відсторонено після завершення періоду 1); візит на етапі скринінгу, два візити для введення препарату (тривалістю по чотири дні кожний), 22 візити для отримання зразків для фармакокінетичного (ФК) аналізу та візит на етапі подальшого спостереження. Тривалість періоду для отримання зразків після введення становив чотири тижні, а тривалість періоду між двома днями введення (Візит 2 та Візит 14) становила щонайменше сім тижнів (але не більше 11 тижнів), для усунення можливості потенційного ефекту переносу після першого введення. Візит на етапі подальшого спостереження (Візит 26) відбувався через 5 – 7 тижнів</p>																				

	після другого введення. Таким чином, загальна тривалість участі в дослідженні становила 13 – 21 тиждень. Добровольців розподіляли для отримання двох однократних доз препарату (синтезованого та рекомбінантного семаглутиду) рандомізовано, під час двох візитів для введення.									
12. Основні критерії включення	В дослідження було включено здорових добровольців за результатами вивчення дослідником анамнезу, лікарського обстеження, включно з електрокардіограмою (ЕКГ) за 12 відведеннями, головних показників життєдіяльності організму, лабораторних аналізів крові та сечі. Вік добровольців становив від 18 до 55 років, вміст HbA1c становив <6,5 %, а індекс маси тіла (ІМТ) 18,5 – 30 кг/м <sup>2</sup> (включно). Головними критеріями невиключення були наявність активного чи в анамнезі онкологічного захворювання, діабету, панкреатиту, будь-якого клінічно значущого серцево-судинного захворювання, інших тяжких захворювань, отримання лікарських препаратів, що відпускають за рецептом чи без рецепта (за винятком регулярного прийому вітамінів, ацетилсаліцилової кислоти та парацетамолу) протягом трьох тижнів до першої ін'єкції семаглутиду (або п'ятих періодів напіввиведення лікарського препарату, за довшою з цих подій), куріння, зловживання наркотиками чи алкоголем, жінки, здатні до народження дитини, в період вагітності, годування груддю чи які планують вагітність, або відмовляються застосовувати адекватні методи контрацепції протягом участі в дослідженні та трьох місяців після отримання останньої дози семаглутиду.									
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Семаглутид, 1,34 мг/мл, розчин для п/ш ін'єкцій, вводили, користуючись шприцом та голкою, однією дозою, під час двох візитів для введення (Візит 2 та Візит 14), які відбувались з інтервалом 7 – 11 тижнів. <table border="1" data-bbox="470 1167 1465 1265"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</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 Б (рекомбінантний семаглутид)</td> <td>0,5 мг</td> <td>BW54755</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Доза	Номер серії	Семаглутид А (синтетичний семаглутид)	0,5 мг	BLDP015	Семаглутид Б (рекомбінантний семаглутид)	0,5 мг	BW54755
Досліджуваний препарат	Доза	Номер серії								
Семаглутид А (синтетичний семаглутид)	0,5 мг	BLDP015								
Семаглутид Б (рекомбінантний семаглутид)	0,5 мг	BW54755								
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-									
15. Супутня терапія	-									
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки біоеквівалентності проводили аналіз зразків крові для визначення ФК параметрів. Вимірювали масу тіла для оцінки зміни маси тіла в період участі в дослідженні.									
17. Критерії оцінки безпеки	<input type="checkbox"/> Побічні реакції <input type="checkbox"/> Результати лабораторних аналізів для оцінки безпеки <input type="checkbox"/> Головні показники життєдіяльності організму та результати ЕКГ <input type="checkbox"/> Результати лікарських обстежень <input type="checkbox"/> Вміст глюкози в плазмі крові натще <input type="checkbox"/> Гіпоглікемічні епізоди									
18. Статистичні	<b>Розрахунок статистичної сили</b>									

методи	<p>Первинна задача цього дослідження полягала в демонстрації біоеквівалентності синтетичного та рекомбінантного семаглутиду. Біоеквівалентність слід було продемонструвати за обома параметрами, <math>AUC_{0-last}</math> та <math>C_{max}</math>, отже, розраховували комбіновану статистичну силу. Статистична сила для демонстрації біоеквівалентності за кожним з цих кінцевих параметрів була розрахована з використанням двох односторонніх t-тестів біоеквівалентності середніх значень, з 5 % рівнем вірогідності та межами інтервалу біоеквівалентності <math>[\log(0,80), \log(1,25)]</math> з урахуванням різних значень істинного співвідношення. В дослідженні NN9535-3679 було встановлено, що значення індивідуальної варіації (КВ) становить 0,16 та 0,14 для параметрів <math>AUC_{0-t}</math> та <math>C_{max}</math>, відповідно. Враховані значення індивідуальної варіації, при розрахунку об'єму вибірки, становили 0,2 за обома кінцевими параметрами; таке значення було обране за результатами дослідження NN9535-3679, а також через бажання уникнути ризику помилки, зумовленої варіацією. Припускаючи, що істинне співвідношення становить 0,95, для забезпечення принаймні 80 % статистичної сили завершити участь в дослідженні повинні були 24 добровольці. З урахуванням 14 % відсіву було заплановане включення в дослідження 28 добровольців.</p> <p><b>Визначення наборів даних для аналізу</b></p> <p>□ Повний набір даних для аналізу складався з даних усіх добровольців, які були рандомізовані та отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. У виняткових випадках дані добровольця могли бути вилучені з повного набору даних для аналізу. В таких випадках вилучення слід було обґрунтувати та підтвердити документально. Добровольців, дані яких були включені в оцінку, класифікували як таких, що «отримали препарат».</p> <p>□ Набір даних для аналізу безпеки складався з даних усіх добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольців, дані яких були включені в набір для аналізу безпеки, класифікували як таких, що «отримали препарат».</p> <p><b>Кінцеві параметри, описані в розділах результати оцінки ефективності та безпеки</b></p> <p><b><i>Первинні фармакокінетичні кінцеві параметри</i></b></p> <p>Первинна задача цього дослідження полягала в демонстрації біоеквівалентності двох досліджуваних препаратів. Концентрацію в плазмі крові вимірювали в зразках, отриманих протягом чотирьох тижнів, для розрахунку наступних кінцевих параметрів.</p> <p>□ <math>AUC_{0-last}</math>, площа під кривою концентрація семаглутиду в плазмі крові – час за період від часу 0 до часу отримання останнього зразка, вміст в якому надавався кількісному визначенню, після п/ш введення однієї дози семаглутиду.</p> <p>□ <math>C_{max}</math>, максимальна концентрація семаглутиду в плазмі крові після п/ш введення однієї дози семаглутиду.</p> <p>Значення <math>AUC_{0-last}</math> були розраховані не компартментальними методами та апроксимовані за правилом трапецій за спостереженими концентраціями. Значення <math>AUC_{0-last}</math> були надані логарифмічній трансформації та проаналізовані з використанням лінійної нормальної моделі з урахуванням способу виробництва (синтетичний чи рекомбінантний), періоду, послідовності та добровольця в послідовності в якості фіксованих ефектів. Препарати, виготовлені за</p>
--------	--

двома методами виробництва, могли бути класифіковані, як біоеквівалентні за значенням  $AUC_{0-last}$ , якщо 90 % довірчі інтервали показників співвідношення при введенні синтетичного та рекомбінантного семаглутиду не виходили за межі інтервалу біоеквівалентності, 80,00 – 125,00 % (включно). Значення  $C_{max}$  було враховане, як максимальна з усіх валідно визначених концентрацій. Значення  $C_{max}$  також були надані логарифмічній трансформації та проаналізовані з використанням лінійної нормальної, препарати, виготовлені за двома методами виробництва, могли бути класифіковані, як біоеквівалентні, якщо 90 % довірчі інтервали показників співвідношення при введенні синтетичного та рекомбінантного семаглутиду не виходили за межі інтервалу біоеквівалентності, 80,00 – 125,00 %.

#### **Вторинні кінцеві фармакокінетичні параметри**

Для оцінки були використані наступні додаткові фармакокінетичні кінцеві параметри.

$AUC_{0-\infty}$ , площа під кривою концентрація семаглутиду в плазмі крові – час за період від часу 0 до нескінченності, після п/ш введення однієї дози семаглутиду.

$t_{max}$ , час до досягнення рівня  $C_{max}$  семаглутиду.

$t_{1/2}$ , період термінального напіввиведення семаглутиду.

$CL/F$ , загальний уявний кліренс семаглутиду.

$V_z/F$ , уявний об'єм розподілу семаглутиду.

Значення  $AUC_{0-\infty}$  було розраховане, як сума двох площ; а саме, площі за період від введення до останнього валідного вимірювання,  $AUC_{last}$ , та площі за період від останнього валідного вимірювання і до нескінченності. Значення  $C_{max}$  було визначене, як максимальна, з усіх валідних вимірювань, концентрація семаглутиду, а  $t_{max}$  – як відповідна фактична часова точка. Значення  $\lambda_z$  розраховували методом логарифмічної лінійної регресії з урахуванням термінальної частини кривої концентрація семаглутиду – час, а відповідний період термінального напіввиведення, як  $t_{1/2} = \ln 2 / \lambda_z$ .

Значення загального уявного кліренсу ( $CL/F$ ) було розраховане, як  $CL/F = \text{доза} / AUC_{0-\infty}$ , а уявний об'єм розподілу семаглутиду при п/ш введенні,  $V_z/F$ , розраховували, як  $V_z/F = (CL/F) / \lambda_z$ .

#### **Вторинні кінцеві фармакодинамічні параметри**

Вторинним кінцевим фармакодинамічним параметром була

Зміна маси тіла

Дані щодо маси тіла були підсумовані з урахуванням способу виробництва та дня, а також зміни від періоду до введення до 72 годин та 28 годин після введення.

#### **Вторинні кінцеві параметри безпеки**

Вторинна задача полягала в оцінці безпеки та переносимості, для чого аналізували дані за наступними кінцевими параметрами

Дані щодо частоти ПР та гіпоглікемічних епізодів (за період від першого введення до періоду подальшого спостереження).

Зміна за період від до введення препарату до 28 дня після введення результатів лікарського обстеження.

Зміна за період від до введення препарату до 72 годин та 28 дня після введення результатів ЕКГ.

Зміна за період від до введення препарату до 72 годин та 28 дня після введення головних показників життєдіяльності організму [SAT

(систоличний артеріальний тиск), ДАТ (діастолічний артеріальний тиск), пульсу].

Зміна за період від до введення препарату до 72 годин та 28 дня після введення результатів аналізу сечі, клінічного та біохімічного (включно зі зміною вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну) аналізу крові.

Зміна за період від до введення препарату до 24, 48, 72 годин та 28 дня після введення вмісту глюкози в плазмі крові натще.

Були резюмовані дані щодо ПР в період участі в дослідженні, ПР за ступенем тяжкості, ПР за причинно-наслідковим зв'язком з досліджуваним препаратом та ПР особливого інтересу (включно з ПР, що стали причиною відсторонення та медичними явищами особливого інтересу).

Резюме даних щодо гіпоглікемічних епізодів в період участі в дослідженні, наведене, як огляд, включно з інформацією про усі епізоди та епізоди з урахуванням ступеня тяжкості за визначенням Американської діабетичної асоціації (ADA) та додаткових підтверджувальних категорій, згідно з якими епізоди були класифіковані, як незначні та тяжкі. Дані щодо результатів лікарських обстежень, частоти пульсу, САТ, ДАТ, результатів ЕКГ та лабораторних аналізів для оцінки безпеки підсумовували з урахуванням способу виробництва препарату, часу та дня.

Статистичний аналіз чутливості спочатку не планували. Оскільки доброволець 0034 був рандомізований помилково, був проведений аналіз чутливості після вилучення даних добровольця 34 з аналізу за первинними ФК параметрами.

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

До набору для аналізу даних з безпеки були включені дані 28 добровольців (16 жінок та 12 чоловіків) віком від 29 до 53 років, середня маса тіла становила 75,0 кг, а середнє значення ІМТ – 25,7 кг/м<sup>2</sup>. Усі добровольці були білої раси, латиноамериканців серед них не було. Нижче наведена підсумкова таблиця характеристик до введення препарату та демографічних характеристик добровольців, дані яких були включені до набору для аналізу даних з безпеки.

	Загалом
Кількість добровольців	28
Вік (років)	28
N	48 (5)
Середнє значення (SD)	49
Медіана	29; 53
Мін.; Макс.	
Етнічна приналежність, N (%)	
N	28 (100.0)
Не латиноамериканці	28 (100.0)
Раса, N (%)	
N	28 (100.0)
Білі	28 (100.0)
Стать, N (%)	
N	28 (100.0)
Жінки	16 (57.1)
Чоловіки	12 (42.9)
Зріст (m)	
N	28
Середнє значення (SD)	1.71 (0.07)
Медіана	1.70
Мін.; Макс.	1.61; 1.86
Маса тіла (кг)	

	N	28
	Середнє значення (СВ)	75.0 (10.8)
	Медіана	75.3
	Мін.; Макс	54.5; 101.0
	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	
	N	28
	Середнє значення (СВ)	25.7 (2.6)
	Медіана	25.0
	Мін.; Макс	21.1; 29.8
	ІМТ: індекс маси тіла, СВ: стандартне відхилення, N: кількість добровольців Вихідні параметри реєстрували на етапі скринінгу та/або під час візиту 2, до введення препарату. Якщо параметри реєстрували під час обох візитів, в якості вихідного значення використовували отримане під час візиту 2, до введення препарату.	
20. Результати ефективності	<p>Після введення по 0,5 мг, синтетичного (семаглутид А) та рекомбінантного (семаглутид Б) семаглутиду:</p> <p><input type="checkbox"/> В дослідженні біоеквівалентності було продемонстровано, що значення 90 % ДІ коефіцієнту співвідношення первинних фармакокінетичних параметрів, AUC<sub>0-last</sub> та C<sub>max</sub>, при введенні препаратів, виготовлених за двома виробничими процесами, не виходили за передбачені межі, 80,00 – 125,00 %.</p> <p><input type="checkbox"/> Значуща різниця між синтетичним та рекомбінантним семаглутидом за іншими вторинними та фармакодинамічними параметрами виявлена не була.</p>	
21. Результати безпеки	<p>Неочікувані проблеми переносимості при введенні однією дозою, по 0,5 мг, синтетичного (семаглутид А) та рекомбінантного (семаглутид Б) семаглутиду, виявлені не були.</p> <p><b>Побічні реакції</b></p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, про 119 ПР в період участі в дослідженні повідомили 23 (82,1 %) добровольці:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- про 68 ПР в період участі в дослідженні повідомили 19 (67,9 %) добровольців при отриманні семаглутиду Б</li> <li>- про 51 ПР в період участі в дослідженні повідомили 18 (66,7 %) добровольців при отриманні семаглутиду А.</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Найчастішими ПР в період участі в дослідженні були реакції СОК «Порушення з боку ШКТ»; 53 ПР в період участі в дослідженні у 15 (53,6 %) добровольців:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- про 31 ПР в період участі в дослідженні повідомили 13 (46,4 %) добровольців при отриманні семаглутиду Б</li> <li>- про 22 ПР в період участі в дослідженні повідомили 10 (37,0 %) добровольців при отриманні семаглутиду А.</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> ПР в період участі в дослідженні були низького (79 %) та середнього (36 %) ступеня тяжкості.</p> <p>Повідомлення про ПР в період участі в дослідженні високого ступеня тяжкості були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> ПР в період участі в дослідженні за СОК «Порушення з боку ШКТ» часто були класифіковані як такі, «що мають причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом»; 50 ПР в період участі в дослідженні у 15 (53,6 %) були класифіковані як такі, «що мають причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом».</p> <p><input type="checkbox"/> Повідомлення про ПР, що стали причиною відсторонення від подальшої участі в дослідженні, MESIs (медичні явища особливого інтересу) чи серйозні ПР в дослідженні були відсутні.</p> <p><b>Безпека за результатами лабораторних аналізів</b></p>	

	<p>Клінічно значущі зміни лабораторних параметрів у всіх добровольців, за винятком двох, були відсутні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> У добровольця 0005, при отриманні семаглутиду А, відбулось тимчасове збільшення вмісту ліпази (незначне перевищення рівня в &gt;3 рази вище ВМН [верхньої межі норми] через 37 днів після останнього введення досліджуваного препарату)</li> <li><input type="checkbox"/> У добровольця 0005, при отриманні семаглутиду Б, виникла лейкопенія та нейтропенія.</li> </ul> <p>Аномальні результати лабораторних аналізів у обох добровольців були тимчасовими, результати, отримані на етапі подальшого спостереження, відповідали діапазону норми.</p> <p><b>Головні показники життєдіяльності організму, електрокардіографія та лікарські обстеження</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Неочікувані чи клінічно значущі зміни в період участі в дослідженні виявлені не були.</li> <li><input type="checkbox"/> Після введення препарату середня частота пульсу зростала на 4,5 удари/хв. при отриманні семаглутиду А та на 2,4 удари/хв. при отриманні семаглутиду Б. Показники нормалізувались до Дня 29.</li> </ul> <p><b>Гіпоглікемічні епізоди</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Підтвержені чи тяжкі гіпоглікемічні епізоди були відсутні; дев'ять безсимптомних гіпоглікемічних епізодів були рівномірно розподілені між групами отримання семаглутиду А та семаглутиду Б.</li> </ul>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результатами дослідження при одноразовому підшкірному введенні синтетичного семаглутиду та рекомбінантного семаглутиду здоровим добровольцям були продемонстровані:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Біоеквівалентність синтетичного семаглутиду та рекомбінантного семаглутиду.</li> <li><input type="checkbox"/> Очевидні чи неочікувані проблеми безпеки чи переносимості при введенні синтетичного семаглутиду та рекомбінантного семаглутиду виявлені не були.</li> </ul>

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 №18**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для демонстрації біоеквівалентності семаглутиду при підшкірному введенні семаглутиду, препарату Д, з використанням шприц-ручки DV3396 та семаглутиду, препарату Б, з використанням шприц-ручки PDS290 добровольцям з надлишковою масою тіла та ожирінням. Пошукове дослідження для перевірки порівнянності (біоеквівалентності) двох форм семаглутиду в двох різних шприц-ручках при введенні добровольцям з надлишковою масою тіла та ожирінням. NN9535-4590
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 16 грудня 2019 Дата завершення: 23 вересня 2020

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	В цілому, було рандомізовано 68 добровольців, 34 до групи отримання семаглутиду з використанням однодозової шприц-ручки та 34 до групи отримання семаглутиду з використанням однодозової шприц-ручки PDS290. З них 61 доброволець завершив участь в дослідженні (30 добровольців з групи отримання семаглутиду з використанням однодозової шприц-ручки та 31 з групи отримання семаглутиду з використанням шприц-ручки PDS290), дані 64 добровольців були включені до FAS (повного набору даних для аналізу) (33 добровольців з групи отримання семаглутиду з використанням однодозової шприц-ручки та 31 з групи отримання семаглутиду з використанням шприц-ручки PDS290). Дані усіх 68 рандомізованих добровольців були включені до SAS (набор даних для аналізу безпеки).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна задача</b> Демонстрація біоеквівалентності при підшкірному введенні семаглутиду з використанням шприц-ручки DV3396 та семаглутиду з використанням шприц-ручки PDS290 дозами по 2,4 мг.</p> <p><b>Вторинні задачі</b> Демонстрація біоеквівалентності при підшкірному введенні семаглутиду з використанням шприц-ручки DV3396 та семаглутиду з використанням шприц-ручки PDS290 дозами по 1,0 мг. Оцінка зміни маси тіла при п/ш введенні один раз на тиждень семаглутиду з використанням шприц-ручки DV3396 та семаглутиду з використанням шприц-ручки PDS290 добровольцям з надлишковою масою тіла та ожирінням.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване, в паралельних групах, в двох групах, відкрите, з багаторазовим введенням, одноцентрове дослідження для порівняння фармакокінетичних профілів семаглутиду при п/ш введенні з використанням однодозових шприц-ручок та фармакокінетичних профілів семаглутиду при введенні з використанням шприц-ручок PDS290.</p> <p>Добровольців було стратифіковано за масою тіла на дві страти (70,0 – 99,9 кг та 100,0 – 130,0 кг), добровольців кожної зі страт було рандомізовано у співвідношенні 1:1 для отримання семаглутиду в формі п/ш ін'єкцій з використанням однодозових шприц-ручок та фармакокінетичних профілів семаглутиду при введенні з використанням шприц-ручок PDS290.</p>
12. Основні критерії включення	<p><input type="checkbox"/> Чоловіки та жінки віком 18 – 65 років (включно) на час підписання документа про поінформовану згоду.</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) 27,0 – 34,9 кг/м<sup>2</sup> (включно).</p> <p><input type="checkbox"/> Маса тіла від 70,0 до 130,0 кг (включно).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Добровольців було рандомізовано для отримання 21 дози семаглутиду один раз на тиждень (код препарату: NNC0113-0217) з використанням або однодозових шприц-ручок (досліджуваний лікарський препарат), або шприц-ручок PDS290 (лікарський препарат порівняння). Добровольці починали введення один раз на тиждень, дозою 0,25 мг, дозу збільшували через кожні чотири тижні до 0,5 мг, 1,0 мг, 1,7 мг та

	<p>2,4 мг (підтримувальна доза). Режим збільшення дози був однаковим для обох груп. Ін'єкції слід було здійснювати підшкірно, в складку шкіри на ділянці передньої стінки черева, в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі, один раз на тиждень, в той саме день тижня (наскільки це було можливо).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Доза</th> <th>Номер серії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Досліджуваний лікарський препарат</b></td> </tr> <tr> <td>Семаглутид Д, 0,5 мг/мл</td> <td>0,25 мг</td> <td>JX51022</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид Д, 1,0 мг/мл</td> <td>0,5 мг</td> <td>JX51021</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид Д, 2,0 мг/мл</td> <td>1,0 мг</td> <td>JX51031</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид Д, 2,27 мг/мл</td> <td>2,7 мг</td> <td>JX51033</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид Д, 3,2 мг/мл</td> <td>2,4 мг</td> <td>JX51032</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Лікарський препарат порівняння</b></td> </tr> <tr> <td>Семаглутид Б, 1,0 мг/мл</td> <td>0,25 мг 0,5 мг</td> <td>JP51852</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид Б, 3,0 мг/мл</td> <td>0,5 мг, 1,7 мг, 2,4 мг</td> <td>JP51975</td> </tr> </tbody> </table> <p>Семаглутид Д: назва семаглутиду при введенні з використанням однодозової шприц-ручки. Семаглутид Б: назва семаглутиду при введенні з використанням шприц-ручки PDS290.</p>	Досліджуваний препарат	Доза	Номер серії	<b>Досліджуваний лікарський препарат</b>			Семаглутид Д, 0,5 мг/мл	0,25 мг	JX51022	Семаглутид Д, 1,0 мг/мл	0,5 мг	JX51021	Семаглутид Д, 2,0 мг/мл	1,0 мг	JX51031	Семаглутид Д, 2,27 мг/мл	2,7 мг	JX51033	Семаглутид Д, 3,2 мг/мл	2,4 мг	JX51032	<b>Лікарський препарат порівняння</b>			Семаглутид Б, 1,0 мг/мл	0,25 мг 0,5 мг	JP51852	Семаглутид Б, 3,0 мг/мл	0,5 мг, 1,7 мг, 2,4 мг	JP51975
Досліджуваний препарат	Доза	Номер серії																													
<b>Досліджуваний лікарський препарат</b>																															
Семаглутид Д, 0,5 мг/мл	0,25 мг	JX51022																													
Семаглутид Д, 1,0 мг/мл	0,5 мг	JX51021																													
Семаглутид Д, 2,0 мг/мл	1,0 мг	JX51031																													
Семаглутид Д, 2,27 мг/мл	2,7 мг	JX51033																													
Семаглутид Д, 3,2 мг/мл	2,4 мг	JX51032																													
<b>Лікарський препарат порівняння</b>																															
Семаглутид Б, 1,0 мг/мл	0,25 мг 0,5 мг	JP51852																													
Семаглутид Б, 3,0 мг/мл	0,5 мг, 1,7 мг, 2,4 мг	JP51975																													
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-																														
15. Супутня терапія	-																														
16. Критерії оцінки ефективності	-																														
17. Критерії оцінки безпеки	-																														
18. Статистичні методи	<p><b>Набори даних для аналізу</b></p> <p>В протоколі та плані статистичного аналізу (САП) були визначені наступні набори даних для аналізу, до демаскування даних, згідно з вимогами ICH E9 (Міжнародна конференція з гармонізації):</p> <p><input type="checkbox"/> Повний набір даних для аналізу (FAS) складався з даних усіх добровольців, які були рандомізовані та отримали принаймні три дози семаглутиду по 1,0 мг та принаймні три дози семаглутиду по 2,4 мг.</p> <p><input type="checkbox"/> Набір даних для аналізу безпеки (SAS) складався з даних усіх добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.</p> <p><b>Розрахунок об'єму вибірки:</b></p> <p>Об'єм вибірки був розрахований таким чином, аби він забезпечував щонайменше 90 % статистичну силу даних, що підтверджують біоеквівалентність при введенні семаглутиду із застосуванням однодозової шприц-ручки PDS290 та шприц-ручки PDS290 дозами 2,4 мг (первинна задача) та 1,0 мг (вторинна задача). Таким чином, 90 % довірчі інтервали коефіцієнтів співвідношення значень, отриманих при введенні препарату з використанням двох типів шприц-ручок, повинні були не виходити за межі інтервалу [0,8000; 1,2500]. 3</p>																														

урахуванням можливості вибуття добровольців, було заплановано рандомізувати 68 добровольців, аби 54 напевно завершили участь в дослідженні.

**Статистичний аналіз:**

Дані за обома первинними кінцевими критеріями були надані логарифмічній трансформації, та проаналізовані з використанням моделі ANCOVA (коваріаційний аналіз) з урахуванням способу введення (семаглутиду із застосуванням однодозової шприц-ручки та семаглутиду із застосуванням шприц-ручки PDS290) та категорії після стратифікації за масою тіла в якості факторів, а логарифмічно трансформованого значення маси тіла в якості коваріати. Використовували останній відомий показник маси тіла, визначений напередодні чи в день введення останньої дози. Біоеквівалентність була продемонстрована, якщо двосторонні 90 % ДІ коефіцієнтів співвідношення значень, отриманих при введенні препарату з використанням двох типів шприц-ручок, не виходили за межі прийнятного інтервалу біоеквівалентності, [0,8000; 1,2500], за обома первинними кінцевими параметрами.

Статистичний аналіз даних за двома підтверджувальними кінцевими параметрами був проведений в такий саме спосіб, що і за первинними кінцевими параметрами. Також був проведений аналіз чутливості, в такий саме спосіб, але без урахування маси тіла в якості коваріати.

Пропорційність доз, при введенні по 1,0 мг та 2,4 мг, оцінювали окремо, з використанням даних, отриманих при введенні семаглутиду із застосуванням двох типів шприц-ручок, для цього була використана модель ANOVA (дисперсний аналіз) з урахуванням добровольця та дози в якості фіксованих факторів без їхньої взаємодії.

Дані за додатковими вторинними фармакокінетичними кінцевими параметрами підсумовували методами описової статистики. Дані за додатковим вторинним фармакодинамічним кінцевим параметром, зміна маси тіла, аналізували з використанням змішаної моделі для багаторазових вимірювань (MMRM).

До демаскування даних дослідження були внесені наступні зміни до запланованого аналізу:

Зміна аналізу даних за первинними та підтверджувальними вторинними параметрами:

□ Урахування статі було скасоване при проведенні аналізу даних за первинними та підтверджувальними вторинними параметрами, до моделей була надана категорія за стратифікацією за масою тіла. Обґрунтування: відповідно до дизайну дослідження добровольці були стратифіковані за масою тіла на дві страти (70,0 – 99,9 кг та 100,0 – 130,0 кг) та рандомізовані в кожній зі страт. В настанові ICH E9 зазначено, що «чинники, згідно з якими рандомізація була стратифікована, повинні бути враховані при подальшому аналізі». Згідно з ФК моделями досліджень фази 3а результатів застосування семаглутиду по 2,4 мг для контролю маси тіла, стаття завдає незначного впливу на фармакокінетичні характеристики семаглутиду, зокрема, при урахуванні маси тіла.

**Зміни аналізу за додатковими кінцевими параметрами:**

□ Додатковий ФК кінцевий параметр,  $V_{SS/F1,0mg}$ , уявний об'єм розподілу семаглутиду після досягнення динамічної рівноваги після введення останньої дози 1,0 мг (0 – 168 год., Дні 78–85), був

	<p>вилучений з переліків кінцевих параметрів і його не розраховували. Обґрунтування: для розрахунку уявного об'єму розподілу після досягнення динамічної рівноваги необхідні дані, отримані в термінальній фазі. Оскільки дані в термінальній фазі не отримували при введенні препарату дозою 1,0 мг, згідно з дизайном дослідження, була відсутня оцінка даних за цим кінцевим параметром при введенні препарату дозою 1,0 мг.</p> <p><input type="checkbox"/> Часовий період для допоміжного ФК кінцевого параметра, <math>V_{SS/F2,4mg}</math>, уявний об'єм розподілу семаглутиду після досягнення динамічної рівноваги після введення останньої дози 2,4 мг, був змінений з (0 – 168 год., Дні 78–85) на (0 – 1176 год., Дні 141 – 190). Обґрунтування: для розрахунку уявного об'єму розподілу рівноваги необхідні дані повного профілю, включно з даними, отриманими в термінальній фазі, тобто, і після 168 годин.</p> <p><b>Після демаскування даних було включено наступний аналіз:</b>  <b>Додатковий аналіз, доданий <i>post-hoc</i>:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Раніше було продемонстровано, що маса тіла впливає на показники експозиції семаглутиду. В цьому дослідженні маса тіла добровольців знизилась приблизно на 5 % за час після введення останньої дози 1,0 мг і до введення останньої дози 2,4 мг. Систематичне зниження маси тіла добровольців цього дослідження могло призвести до непропорційного збільшення експозиції в порівнянні з очікуваним при введенні фіксованою дозою. Отже, до заздальгідь передбаченого аналізу був доданий ретроспективний аналіз чутливості, для оцінки пропорційності дозам при введенні семаглутиду дозою 1,0 мг та 2,4 мг, аналіз був проведений окремо для даних, отриманих при введенні семаглутиду із застосуванням двох типів шприц-ручок, зі стандартизацією за масою тіла при оцінці кожного з відповідних фармакокінетичних профілів. Дані за кінцевим параметром, <math>AUC_{0-168h,dose,SS}</math>, були надані логарифмічній трансформації, та враховані, як відповідь в змішаній моделі, з урахуванням дози, як фактору, та логарифмічно трансформованого відповідного значення маси тіла в якості коваріати, з гніздуванням за дозою. До моделі неструктурованої коваріації були включені індивідуальні багаторазові вимірювання, отримані для кожного з добровольців. Були використані останні наявні дані щодо маси тіла, отримані напередодні або в день останньої ін'єкції кожною з доз. Значення <math>AUC_{0-168h,2.4mg,SS} / AUC_{0-168h,1.0mg,SS}</math> було розраховане з 95 % ДІ, Був проведений такий саме аналіз показників <math>C_{max,dose,ss}</math>.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики та характеристики до початку введення, добровольців двох груп, в цілому, були подібними 3 64 добровольців, дані яких були включені до FAS, 48 (75,0 %) були чоловіками та 16 (25,0 %) були жінками. Середній вік добровольців становив 46,1 рік. Усі добровольці були білої раси, латиноамериканців серед них не було. Середня маса тіла становила 96,8,0 кг, а середнє значення ІМТ – 31,0 кг/м<sup>2</sup>.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Результати оцінки біоеквівалентності</b></p> <p>За результатами порівняння показників при п/ш введенні семаглутиду із застосуванням однодозових шприц-ручок та шприц-ручок PDS290 були зроблені наступні висновки:</p> <p><input type="checkbox"/> Була продемонстрована біоеквівалентність при введенні семаглутиду дозою 2,4 мг, із застосуванням однодозових шприц-ручок</p>

та семаглутиду дозою 2,4 мг, із застосуванням шприц-ручок PDS290, оскільки значення 90 % довірчих інтервалів  $AUC_{0-168h,2.4mg,SS}$  та  $C_{max,2.4mg,SS}$  відповідали інтервалу прийнятності [0,80; 1,25].

- $AUC_{0-168h,2.4mg,SS}$ : розрахований коефіцієнт співвідношення 1,0539 [1,0003; 1,1104]<sub>90%CI</sub>
- $C_{max,2.4mg,SS}$ : розрахований коефіцієнт співвідношення 1,1556 [1,0800; 1,2365]<sub>90%CI</sub>

□ Була продемонстрована біоеквівалентність при введенні семаглутиду дозою 1,0 мг, із застосуванням однодозових шприц-ручок та семаглутиду дозою 1,0 мг, із застосуванням шприц-ручок PDS290, оскільки значення 90 % довірчих інтервалів  $AUC_{0-168h,1.0mg,SS}$  та  $C_{max,1.0mg,SS}$  відповідали інтервалу прийнятності [0,80; 1,25].

- $AUC_{0-168h,1.0mg,SS}$ : розрахований коефіцієнт співвідношення 1,0357 [0,9860; 1,0879]<sub>90%CI</sub>
- $C_{max,1.0mg,SS}$ : розрахований коефіцієнт співвідношення 1,1014 [1,0202; 1,1891]<sub>90%CI</sub>

#### **Результати оцінки інших фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів**

□ Значення часу до досягнення максимальної спостереженої концентрації семаглутиду, термінального періоду напіввиведення семаглутиду та сукупного об'єму розподілу семаглутиду після досягнення динамічної рівноваги семаглутиду були подібними при введенні семаглутиду дозою 2,4 мг із застосуванням однодозових шприц-ручок та при введенні семаглутиду дозою 2,4 мг із застосуванням шприц-ручок PDS290 (спостережені дані):

- Медіана  $t_{max,2.4mg,SS}$ : 24 години для обох груп
- Геометричні середні значення  $t_{1/2}$ : 155 год. при введенні семаглутиду із застосуванням однодозових шприц-ручок в порівнянні з 151 год. при введенні семаглутиду із застосуванням шприц-ручок PDS290.
- Геометричні середні значення  $Cl/F_{2.4mg}$ : 0,040 л/год. при введенні семаглутиду із застосуванням однодозових шприц-ручок в порівнянні з 0,043 л/год. при введенні семаглутиду із застосуванням шприц-ручок PDS290.
- Геометричні середні значення  $V_{ss}/F_{2.4mg}$ : 9,8 л при введенні семаглутиду із застосуванням однодозових шприц-ручок в порівнянні з 11,0 л при введенні семаглутиду із застосуванням шприц-ручок PDS290.

□ Значення часу до досягнення максимальної спостереженої концентрації семаглутиду та сукупного об'єму розподілу семаглутиду були подібними при введенні семаглутиду дозою 1,0 мг із застосуванням однодозових шприц-ручок в порівнянні зі значеннями при введенні семаглутиду дозою 1,0 мг із застосуванням шприц-ручок PDS290 (спостережені дані):

- Медіана  $t_{max,1.0mg,SS}$ : 18 годин при введенні семаглутиду із застосуванням однодозових шприц-ручок в порівнянні з 24 год. при введенні семаглутиду із застосуванням шприц-ручок PDS290.
- Геометричні середні значення  $Cl/F_{1.0mg}$ : 0,042 л/год. при введенні семаглутиду із застосуванням однодозових шприц-ручок в порівнянні з 0,044 л/год. при введенні семаглутиду із застосуванням шприц-ручок PDS290.

□ Розрахована середня зміна маси тіла, в порівнянні з показниками до початку введення, через 21 тиждень була подібною при введенні

	<p>семаглутиду із застосуванням однодозових шприців-ручок (-9,3 %) в порівнянні з показниками при введенні семаглутиду із застосуванням шприц-ручок PDS290 (-9,0 %), різниця між групами виявлена не була.</p> <p><b>Пропорційність дозі</b></p> <p><input type="checkbox"/> Зростання значень <math>AUC_{0-168h,SS}</math> та <math>C_{max,SS}</math> зі збільшенням дози (з 1,0 мг до 2,4 мг) відповідало пропорційності дози, як при введенні семаглутиду із застосуванням однодозових шприц-ручок, так і із застосуванням шприц-ручок PDS290.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>За результатами порівняння показників при п/ш введенні семаглутиду із застосуванням однодозових шприц-ручок та шприц-ручок PDS290 були зроблені наступні висновки:</p> <p><input type="checkbox"/> Неочікувані проблеми переносимості ідентифіковані не були.</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, про 135 побічних реакцій (ПР) в період участі в дослідженні повідомили 28 добровольців при введенні семаглутиду із застосуванням однодозових шприц-ручок та про 146 ПР повідомили 31 доброволець при введенні семаглутиду із застосуванням шприц-ручок PDS290</p> <p><input type="checkbox"/> Найчастішими повідомленими ПР в період участі в дослідженні були реакції за СОК порушення з боку ШКТ (нудота), порушення з боку нервової системи (головний біль) та порушення з боку обміну речовин та розлади харчування (зниження апетиту).</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, очевидна різниця розподілу ПР між групами виявлена не була.</p> <p><input type="checkbox"/> Було повідомлено про одну серйозну ПР (суправентрикулярна аритмія), причинно-наслідковий зв'язок реакції з досліджуваним препаратом був оцінений дослідником, як малоймовірний.</p> <p><input type="checkbox"/> Повідомлення про випадки смерті були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> Було повідомлено про дві реакції, пов'язані з реакцією на ділянці ін'єкції. Одна реакція (свербіж на ділянці ін'єкції), при введенні семаглутиду із застосуванням однодозових шприц-ручок, була несерйозною, низького ступеня тяжкості, реакція минула. Причинно-наслідковий зв'язок іншої реакції (біль на ділянці ін'єкції) з досліджуваним препаратом був оцінений дослідником, як малоймовірний.</p> <p><input type="checkbox"/> Збільшення частоти пульсу спостерігали у добровольців з обох груп. Частота пульсу повернулася до значень, отриманих до початку введення препарату, в 7-тижневий період подальшого спостереження після завершення періоду введення.</p> <p><input type="checkbox"/> Не були виявлені клінічно значущі зміни за наступними показниками:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- параметри клінічного та біохімічного аналізу крові</li> <li>- систолічний та діастолічний артеріальний тиск</li> <li>- результати лікарського обстеження</li> <li>- результати електрокардіограм</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Антитіла до семаглутиду не були виявлені у жодного з добровольців.</p>
<p>22. Висновок</p>	<p><input type="checkbox"/> Була продемонстрована біоеквівалентність семаглутиду та рекомбінантного семаглутиду при введенні із застосуванням однодозових шприц-ручок та шприців-ручок PDS290, дозою 2,4 мг, та 1,0 мг.</p> <p><input type="checkbox"/> Введення препарату із використанням обох типів шприц-ручок забезпечило однаковий вплив на масу тіла.</p>

Неочікувані проблеми безпеки чи переносимості ідентифіковані не були.

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 №19**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для демонстрації біоеквівалентності лікарського препарату, семаглутиду, концентрацією 0,68 мг/мл та 1,0 мг/мл. Пошукове дослідження для перевірки порівнянності (біоеквівалентності) двох варіантів семаглутиду. NN9536-4649
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 29 січня 2020 Дата завершення: 01 червня 2020
8. Країни, де проводилося клінічне	Німеччина

випробування	
9. Кількість досліджуваних	В цілому, в цьому дослідженні була запланована рандомізація 28 добровольців. Був проведений скринінгу 33 добровольців, з них 28 були рандомізовані та отримували препарат. Один учасник відкликав інформовану згоду після отримання однієї дози досліджуваного препарату, отже, до повного набору даних для аналізу було включено дані 27 добровольців, а до набору даних для аналізу безпеки – дані 28 добровольців. В цілому, 96,4 % добровольців завершили участь в дослідженні.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна задача</b></p> <p><input type="checkbox"/> Демонстрація біоеквівалентності при підшкірному введенні однієї дози семаглутиду, 0,25 мг, в концентрації 0,68 мг/мл, та 1,0 мг/мл, здоровим добровольцям.</p> <p><b>Первинні кінцеві параметри</b></p> <p>Дані за двома первинними кінцевими параметрами отримували за кривими концентрація в плазмі крові – час, за 0 – 840 годин (5 тижнів), після п/ш введення семаглутиду дозою 0,25 мг:</p> <p><input type="checkbox"/> <math>AUC_{0-t_z}</math>, площа під кривою концентрація семаглутиду в плазмі крові за період від часу 0 до <math>t_z</math>, тобто, часу до отримання зразка з концентрацією, що надається кількісному визначенню, після одноразового п/ш введення семаглутиду дозою 0,25 мг.</p> <p><input type="checkbox"/> <math>C_{max}</math>, максимальна концентрація семаглутиду в плазмі крові після одноразового п/ш введення семаглутиду дозою 0,25 мг.</p> <p><b>Додаткові вторинні підтверджувальні кінцеві параметри</b></p> <p>Дані за цими первинними кінцевими параметрами отримували за кривими концентрація в плазмі крові – час, за 0 – 840 годин (5 тижнів), після п/ш введення семаглутиду дозою 0,25 мг:</p> <p><input type="checkbox"/> <math>AUC_{0-\infty}</math>, площа під кривою концентрація семаглутиду в плазмі крові за період від часу 0 до нескінченності, після одноразового п/ш введення семаглутиду дозою 0,25 мг.</p> <p><input type="checkbox"/> <math>T_{max}</math>, час до досягнення <math>C_{max}</math> семаглутиду</p> <p><input type="checkbox"/> <math>t_{1/2}</math>, термінальний період напіввиведення семаглутиду</p> <p><input type="checkbox"/> <math>Cl/F</math>, загальний уявний кліренс семаглутиду</p> <p><input type="checkbox"/> <math>V_z/F</math>, уявний об'єм розподілу семаглутиду.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, одноцентрове дослідження для оцінки фармакокінетичних профілів семаглутиду при п/ш введенні дозою 0,25 мг, в різній концентрації, по 0,68 мг/мл та 1,0 мг/мл, відповідно. Дослідження було проведене, як подвійне сліпе, в два періоди, перехресне, за збалансованим дизайном. В дослідження були включені здорові добровольці жіночої та чоловічої статі.
12. Основні критерії включення	<p>- Чоловіки та жінки віком 18 – 55 років (включно) на час підписання документа про поінформовану згоду.</p> <p>- Індекс маси тіла 20,0 – 27,0 <math>kg/m^2</math> (включно).</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид, дозою 0,25 мг (код препарату: NNC0113-0217) добровольцям вводили двічі, з інтервалом 6 – 8 тижнів. Семаглутид вводили підшкірно, із застосуванням попередньо наповнених шприц-ручок PDS290, з 1,5 мл картриджами з вмістом семаглутиду концентрацією 0,68 мг/мл, чи 3 мл картриджами з вмістом семаглутиду концентрацією 1,0 мг/мл.</p> <p>Інформація щодо номерів серій та терміну придатності семаглутиду наведена нижче:  0,68 мг/мл: JV40070 (07 травня 2021)  1,0 мг/мл: JP51852 (16 січня 2021)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	-
17. Критерії оцінки безпеки	-
18. Статистичні методи	<p><b>Набори даних для аналізу</b></p> <p>Наступні набори даних для аналізу були визначені згідно з вимогами ІСН Е9 (Міжнародна конференція з гармонізації):</p> <p>Повний набір даних для аналізу складався з даних усіх добровольців, які були рандомізовані та отримали обидві дози досліджуваного лікарського препарату.</p> <p>Набір даних для аналізу безпеки складався з даних усіх добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського препарату.</p> <p>Один доброволець відкликав інформовану згоду (до отримання другої дози препарату), отже, різниця між FAS та SAS становить одного добровольця.</p> <p><b>Розрахунок об'єму вибірки:</b></p> <p>Об'єм вибірки був розрахований таким чином, аби він забезпечував щонайменше 90 % статистичну силу даних, що підтверджують біоеквівалентність при введенні семаглутиду концентрацією 0,68 мг/мл та 1,0 мг/мл. Таким чином, для демонстрації біоеквівалентності 90 % довірчі інтервали (ДІ) коефіцієнтів співвідношення значень за обома первинними кінцевими критеріями, отриманих при введенні препарату кожної з концентрацій, повинні були не виходити за межі інтервалу [0,8000 - 1,2500]. З урахуванням можливості вибуття добровольців, було заплановано рандомізувати 28 добровольців, аби 24 напевно завершили участь в дослідженні.</p> <p>Статистичний аналіз:</p> <p>Дані за обома первинними кінцевими критеріями були надані логарифмічній трансформації та проаналізовані окремо, з використанням моделі дисперсного аналізу ANOVA з урахуванням концентрації препарату (0,68 мг/мл чи 1,0 мг/мл), періоду, послідовності та послідовності, з включенням добровольця в</p>

	<p>послідовності, в якості факторів. До аналізу були включені лише дані добровольців, для яких були наявні дані за відповідними кінцевими параметрами, отримані в обидва періоди. Наведені значення 90 % ДІ коефіцієнтів співвідношення значень, отриманих при введенні препарату в різних концентраціях, біоеквівалентність була підтверджена, якщо ці інтервали не виходили за межі інтервалу, [0,8000 - 1,2500], за обома первинними кінцевими параметрами. Дані за підтверджувальними кінцевими вторинними параметрами були підсумовані методами описової статистики.</p>																																																				
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">В цілому, N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Проведений скринінг</td> <td colspan="2">33</td> </tr> <tr> <td>Відсіяні за результатами скринінгу</td> <td colspan="2">4</td> </tr> <tr> <td>Відсторонені до рандомізації</td> <td colspan="2">1</td> </tr> <tr> <td>Рандомізовані</td> <td colspan="2">28 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Отримували препарат</td> <td colspan="2">28 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Відсторонені після рандомізації</td> <td colspan="2">1 (3,6)</td> </tr> <tr> <td>Побічні реакції</td> <td colspan="2">0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Порушення протоколу</td> <td colspan="2">0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Втрачений контакт для подальшого спостереження</td> <td colspan="2">0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Вагітність</td> <td colspan="2">0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Відсторонені за рішенням дослідника</td> <td colspan="2">0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Відкликали поінформовану згоду</td> <td colspan="2">1 (3,6)</td> </tr> <tr> <td>Інші причини</td> <td colspan="2">0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Завершили участь в дослідженні</td> <td colspan="2">27 (96,4)</td> </tr> <tr> <td>Повний набір даних для аналізу</td> <td colspan="2">27 (96,4)</td> </tr> <tr> <td>Набір даних для аналізу безпеки</td> <td colspan="2">28 (100,0)</td> </tr> </tbody> </table>			В цілому, N (%)		Проведений скринінг	33		Відсіяні за результатами скринінгу	4		Відсторонені до рандомізації	1		Рандомізовані	28 (100,0)		Отримували препарат	28 (100,0)		Відсторонені після рандомізації	1 (3,6)		Побічні реакції	0 (0,0)		Порушення протоколу	0 (0,0)		Втрачений контакт для подальшого спостереження	0 (0,0)		Вагітність	0 (0,0)		Відсторонені за рішенням дослідника	0 (0,0)		Відкликали поінформовану згоду	1 (3,6)		Інші причини	0 (0,0)		Завершили участь в дослідженні	27 (96,4)		Повний набір даних для аналізу	27 (96,4)		Набір даних для аналізу безпеки	28 (100,0)	
	В цілому, N (%)																																																				
Проведений скринінг	33																																																				
Відсіяні за результатами скринінгу	4																																																				
Відсторонені до рандомізації	1																																																				
Рандомізовані	28 (100,0)																																																				
Отримували препарат	28 (100,0)																																																				
Відсторонені після рандомізації	1 (3,6)																																																				
Побічні реакції	0 (0,0)																																																				
Порушення протоколу	0 (0,0)																																																				
Втрачений контакт для подальшого спостереження	0 (0,0)																																																				
Вагітність	0 (0,0)																																																				
Відсторонені за рішенням дослідника	0 (0,0)																																																				
Відкликали поінформовану згоду	1 (3,6)																																																				
Інші причини	0 (0,0)																																																				
Завершили участь в дослідженні	27 (96,4)																																																				
Повний набір даних для аналізу	27 (96,4)																																																				
Набір даних для аналізу безпеки	28 (100,0)																																																				
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати наведені в таблиці та висновки підсумовані нижче.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Була продемонстрована біоеквівалентність семаглутиду в концентрації 0,68 мг/мл та 1,0 мг/мл, оскільки 90 % ДІ коефіцієнтів співвідношення, як <math>AUC_{0-tz}</math>, так і <math>C_{max}</math> не виходять за межі інтервалу прийнятності [0,8000; 1,2500].</li> <li><input type="checkbox"/> Значення <math>AUC_{0-\infty}</math> були порівняними із значеннями <math>AUC_{0-tz}</math>, що підтверджує надійність результатів первинного аналізу.</li> <li><input type="checkbox"/> Значення за кінцевими параметрами, <math>T_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>Cl/F</math> та <math>V_z/F</math>, були порівняними при введенні лікарського препарату, семаглутиду, в концентрації 0,8 мг/мл та 1,0 мг/мл</li> </ul> <p>Первинні та вторинні фармакокінетичні кінцеві параметри</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0,68 мг/мл</th> <th>1,0 мг/мл</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість добровольців</td> <td>27</td> <td>27</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>ПЕРВИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ</b></p> <p><b><math>AUC_{0-tz}</math> (нмоль*год./л)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Середнє [95% СІ]</th> <th>1676 [1655; 1697]</th> <th>1638 [1617; 1658]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Коефіцієнт співвідношення (0,68 мг/мл / 1,0 мг/мл) [90% ДІ]</td> <td></td> <td>1,0232 [1,0082; 1,0385]</td> </tr> </tbody> </table>			0,68 мг/мл	1,0 мг/мл	Кількість добровольців	27	27	Середнє [95% СІ]	1676 [1655; 1697]	1638 [1617; 1658]	Коефіцієнт співвідношення (0,68 мг/мл / 1,0 мг/мл) [90% ДІ]		1,0232 [1,0082; 1,0385]																																							
	0,68 мг/мл	1,0 мг/мл																																																			
Кількість добровольців	27	27																																																			
Середнє [95% СІ]	1676 [1655; 1697]	1638 [1617; 1658]																																																			
Коефіцієнт співвідношення (0,68 мг/мл / 1,0 мг/мл) [90% ДІ]		1,0232 [1,0082; 1,0385]																																																			

		<b>Стах (нмоль/л)</b>					
Середнє [95% СІ]		6,2 [6,1; 6,4]		6,1 [6,0; 6,2]			
Коефіцієнт співвідношення (0,68 мг/мл / 1,0 мг/мл) [90% ДІ]				1,0225 [1,0012; 1,0442]			
<b>ПІДТВЕРДЖУВАЛНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ</b>							
AUC, 0-inf (нмоль*год./л)							
Геометричне середнє (КВ)		1761 (18,3)		1723 (18,8)			
Tmax (год.)							
Медіана		60,0		72,1			
thalf (год.)							
Геометричне середнє (КВ)		154 (11,0)		153 (10,4)			
СІ/Ф (л/год.)							
Геометричне середнє (КВ)		0,035 (18,3)		0,035 (18,8)			
Vz/F (L)							
Геометричне середнє (КВ)		7,6 (16,8)		7,8 (15,5)			
AUC: площа під кривою; СІ: довірчий інтервал; СІ/Ф: сукупний уявний кліренс; Стах: максимальна концентрація в плазмі крові; CV: коефіцієнт варіації, в %; Tmax: час до досягнення Стах; thalf: термінальний період напіввиведення; Vz/F: уявний об'єм розподілу.							
21. Результати безпеки	<input type="checkbox"/> В цілому, про 45 побічних реакцій (ПР) в період участі в дослідженні повідомили 24 (85,7 %) добровольці. Очевидна різниця розподілу ПР між групами виявлена не була.						
	<input type="checkbox"/> Повідомлення про серйозні побічні реакції (СПР), випадки смерті чи ПР, що стали причиною відсторонення від подальшої участі в дослідженні, були відсутні.						
<input type="checkbox"/> Усі ПР були низького чи середнього ступеня тяжкості, усі реакції минули.							
<input type="checkbox"/> Найчастішими повідомленими ПР були реакції за системою органів та класів (СОК) порушення з боку шлунково-кишкового тракту та порушення з боку обміну речовин та розлади харчування, наступними за частотою були порушення з боку нервової системи. Найчастішими повідомленими ПР за термінами переважного вжитку (РТ) за вказаними СОК були здуття живота, нудота, головний біль та погіршення апетиту.							
<input type="checkbox"/> Повідомлення про медичні помилки, випадки помилкового застосування чи зловживання були відсутні.							
<input type="checkbox"/> Повідомлення про технічні скарги були відсутні.							
<input type="checkbox"/> Клінічно значущий вплив на головні показники життєдіяльності організму (частота пульсу, артеріальний тиск, температура тіла) виявлений не був).							
		0,68 мг/мл. N (%)	E	1,0 мг/мл N (%)	E	В цілому, N (%)	E
Кількість добровольців		28		27		28	
Реакції		17 (60,7)	23	16 (59,3)	22	24 (85,7)	45
Серйозні							
Так		0		0		0	
Ні		17 (60,7)	23	16 (59,3)	22	24 (85,7)	45
Реакції, що стали причиною		0		0		0	

Відсторонення						
Реакції, в зв'язку з якими слід отримати додаткові дані						
Помилки застосування лікарського препарату	0		0		0	
Неправильне застосування зловживання досліджуваним лікарським препаратом	0		0		0	
Ступінь тяжкості						
Висока	0		0		0	
Середня	4 (14,3)	6	2 (7,4)	3	5 (17,9)	9
Низька	14 (50,0)	17	16 (59,3)	19	22 (78,6)	36
Причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним лікарським препаратом						
Ймовірний	12 (42,9)	15	11 (40,7)	13	17 (60,7)	28
Можливий	4 (14,3)	4	2 (7,4)	2	4 (14,3)	6
Малоймовірний	4 (14,3)	4	7 (25,9)	7	10 (35,7)	11
N: кількість добровольців, %: відсоток добровольців, E: кількість реакцій, Причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним лікарським препаратом за оцінкою, наданою дослідником.						
22. Висновок (заключення)	<p>За результатами цього дослідження, проведеного з включенням здорових добровольців, задачею якого була демонстрація біоеквівалентності семаглутиду при одноразовому п/ш введенні дозою 0,25 мг, в концентрації 0,68 мг/мл та 1,0 мг/мл, були зроблені наступні висновки:</p> <p><input type="checkbox"/> Продемонстрована біоеквівалентність двох препаратів семаглутиду, в концентрації 0,68 мг/мл та 1,0 мг/мл.</p>					

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 №20**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вегові® ФлексТач®  Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження безпеки та ефективності семаглутиду при введенні один раз на день добровольцям з ожирінням без цукрового діабету.  Рандомізоване, 52-тижневе, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, в шістнадцятьох паралельних групах, багатоцентрове, міжнародне дослідження із застосуванням ліраглутиду по 3,0 мг в якості активного препарату порівняння.  NN9536-4153
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 01 жовтня 2015 Дата завершення: 12 квітня 2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Бельгія, Канада, Німеччина, Ізраїль, Російська Федерація, Великобританія, Сполучені Штати.

9. Кількість досліджуваних	<p>В цілому, був запланований скринінг 1336 добровольців з ожирінням та без цукрового діабету; рандомізувати було заплановано максимум 963 добровольці.</p> <p>Розподіл добровольців</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Сема 0,05 мг N(%)</th> <th>Сема 0,1 мг N(%)</th> <th>Сема 0,2 мг N(%)</th> <th>Сема 0,3 мг N(%)</th> <th>Сема 0,4 мг N(%)</th> <th>Сема 0,3 мг F N(%)</th> <th>Сема 0,4 мг F N(%)</th> <th>Ліра 3,0 мг N(%)</th> <th>Плацебо N (%)</th> <th>В цілому N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Проведений скринінг</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1111</td> </tr> <tr> <td>Рандомізовані</td> <td>103(100)</td><td>102(100)</td><td>103(100)</td><td>103(100)</td><td>102(100)</td><td>102(100)</td><td>103(100)</td><td>103(100)</td><td>136(100)</td><td>957(100)</td> </tr> <tr> <td>Отримували препарати</td> <td>103(100)</td><td>102(100)</td><td>103(100)</td><td>103(100)</td><td>102(100)</td><td>102(100)</td><td>103(100)</td><td>103(100)</td><td>136(100)</td><td>957(100)</td> </tr> <tr> <td>Отримували препарати до 52 тижня<sup>a</sup></td> <td>77(74.8)</td><td>88(86.3)</td><td>87(84.5)</td><td>88(85.4)</td><td>82(80.4)</td><td>75(73.5)</td><td>91(88.3)</td><td>86(83.5)</td><td>103(75.7)</td><td>777(81.2)</td> </tr> <tr> <td>Досліджуваний препарат відмінений</td> <td>26(25.2)</td><td>14(13.7)</td><td>16(15.5)</td><td>15(14.6)</td><td>20(19.6)</td><td>27(26.5)</td><td>12(11.7)</td><td>17(16.5)</td><td>33(24.3)</td><td>180(18.8)</td> </tr> <tr> <td>Внаслідок побічних реакцій</td> <td>7(6.8)</td><td>8(7.8)</td><td>5(4.9)</td><td>4(3.9)</td><td>15(14.7)</td><td>17(16.7)</td><td>8(7.8)</td><td>9(8.7)</td><td>4(2.9)</td><td>77(8.0)</td> </tr> <tr> <td>Внаслідок порушення протоколу</td> <td>6(5.8)</td><td>1(1.0)</td><td>2(1.9)</td><td>3(2.9)</td><td>1(1.0)</td><td>1(1.0)</td><td>1(1.0)</td><td>3(2.9)</td><td>4(2.9)</td><td>22(2.3)</td> </tr> <tr> <td>Внаслідок вагітності</td> <td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>1(1.0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>1(0.1)</td> </tr> <tr> <td>Внаслідок інших причин</td> <td>13(12.6)</td><td>5(4.9)</td><td>8(7.8)</td><td>8(7.8)</td><td>4(3.9)</td><td>9(8.8)</td><td>3(2.9)</td><td>5(4.9)</td><td>25(18.4)</td><td>80(8.4)</td> </tr> <tr> <td>Препарат відмінений після візиту 22<sup>b</sup></td> <td>15(14.6)</td><td>7(6.9)</td><td>7(6.8)</td><td>7(7.8)</td><td>18(17.6)</td><td>21(20.6)</td><td>9(8.7)</td><td>10(9.7)</td><td>20(14.7)</td><td>115(12.0)</td> </tr> <tr> <td>Вибули з дослідження</td> <td>11(10.7)</td><td>7(6.9)</td><td>9(8.7)</td><td>7(6.8)</td><td>2(2.0)</td><td>6(5.9)</td><td>3(2.9)</td><td>7(6.8)</td><td>13(9.6)</td><td>65(6.8)</td> </tr> <tr> <td>Внаслідок відкликання поінформованої згоди</td> <td>5(4.9)</td><td>4(3.9)</td><td>6(5.8)</td><td>4(3.9)</td><td>1(1.0)</td><td>1(1.0)</td><td>0(0)</td><td>1(1.0)</td><td>7(5.1)</td><td>29(3.0)</td> </tr> <tr> <td>Внаслідок втрати контакту для подальшого спостереження</td> <td>5(4.9)</td><td>3(2.9)</td><td>2(1.9)</td><td>3(2.9)</td><td>1(1.0)</td><td>5(4.9)</td><td>2(1.9)</td><td>6(5.8)</td><td>6(4.4)</td><td>33(3.4)</td> </tr> <tr> <td>Внаслідок смерті</td> <td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>1(1.0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>1(0.1)</td> </tr> <tr> <td>Внаслідок інших причин</td> <td>1(1.0)</td><td>0(0)</td><td>1(1.0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>0(0)</td><td>2(0.2)</td> </tr> <tr> <td>Повний набір даних для аналізу</td> <td>103(100)</td><td>102(100)</td><td>103(100)</td><td>103(100)</td><td>102(100)</td><td>102(100)</td><td>103(100)</td><td>103(100)</td><td>136(100)</td><td>957(100)</td> </tr> <tr> <td>Набір даних для аналізу безпеки</td> <td>103(100)</td><td>102(100)</td><td>103(100)</td><td>103(100)</td><td>102(100)</td><td>102(100)</td><td>103(100)</td><td>103(100)</td><td>136(100)</td><td>957(100)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Скорочення:</b> %: відсоток від кількості рандомізованих добровольців, F = швидке збільшення дози, Ліра = ліраглутид, N = кількість добровольців, Сема = семаглутид</p> <p><sup>a</sup> «Отримували препарат до 52 тижня» - добровольці, що здійснили візит, запланований на 52 тиждень, без відміни досліджуваного препарату. <sup>b</sup> «Препарат відмінений після візиту 22» - добровольці, що здійснили візит, запланований на 52 тиждень, після відміни досліджуваного препарату</p>		Сема 0,05 мг N(%)	Сема 0,1 мг N(%)	Сема 0,2 мг N(%)	Сема 0,3 мг N(%)	Сема 0,4 мг N(%)	Сема 0,3 мг F N(%)	Сема 0,4 мг F N(%)	Ліра 3,0 мг N(%)	Плацебо N (%)	В цілому N (%)	Проведений скринінг										1111	Рандомізовані	103(100)	102(100)	103(100)	103(100)	102(100)	102(100)	103(100)	103(100)	136(100)	957(100)	Отримували препарати	103(100)	102(100)	103(100)	103(100)	102(100)	102(100)	103(100)	103(100)	136(100)	957(100)	Отримували препарати до 52 тижня <sup>a</sup>	77(74.8)	88(86.3)	87(84.5)	88(85.4)	82(80.4)	75(73.5)	91(88.3)	86(83.5)	103(75.7)	777(81.2)	Досліджуваний препарат відмінений	26(25.2)	14(13.7)	16(15.5)	15(14.6)	20(19.6)	27(26.5)	12(11.7)	17(16.5)	33(24.3)	180(18.8)	Внаслідок побічних реакцій	7(6.8)	8(7.8)	5(4.9)	4(3.9)	15(14.7)	17(16.7)	8(7.8)	9(8.7)	4(2.9)	77(8.0)	Внаслідок порушення протоколу	6(5.8)	1(1.0)	2(1.9)	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	3(2.9)	4(2.9)	22(2.3)	Внаслідок вагітності	0(0)	0(0)	1(1.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.1)	Внаслідок інших причин	13(12.6)	5(4.9)	8(7.8)	8(7.8)	4(3.9)	9(8.8)	3(2.9)	5(4.9)	25(18.4)	80(8.4)	Препарат відмінений після візиту 22 <sup>b</sup>	15(14.6)	7(6.9)	7(6.8)	7(7.8)	18(17.6)	21(20.6)	9(8.7)	10(9.7)	20(14.7)	115(12.0)	Вибули з дослідження	11(10.7)	7(6.9)	9(8.7)	7(6.8)	2(2.0)	6(5.9)	3(2.9)	7(6.8)	13(9.6)	65(6.8)	Внаслідок відкликання поінформованої згоди	5(4.9)	4(3.9)	6(5.8)	4(3.9)	1(1.0)	1(1.0)	0(0)	1(1.0)	7(5.1)	29(3.0)	Внаслідок втрати контакту для подальшого спостереження	5(4.9)	3(2.9)	2(1.9)	3(2.9)	1(1.0)	5(4.9)	2(1.9)	6(5.8)	6(4.4)	33(3.4)	Внаслідок смерті	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1.0)	0(0)	0(0)	1(0.1)	Внаслідок інших причин	1(1.0)	0(0)	1(1.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0.2)	Повний набір даних для аналізу	103(100)	102(100)	103(100)	103(100)	102(100)	102(100)	103(100)	103(100)	136(100)	957(100)	Набір даних для аналізу безпеки	103(100)	102(100)	103(100)	103(100)	102(100)	102(100)	103(100)	103(100)	136(100)	957(100)
	Сема 0,05 мг N(%)	Сема 0,1 мг N(%)	Сема 0,2 мг N(%)	Сема 0,3 мг N(%)	Сема 0,4 мг N(%)	Сема 0,3 мг F N(%)	Сема 0,4 мг F N(%)	Ліра 3,0 мг N(%)	Плацебо N (%)	В цілому N (%)																																																																																																																																																																																													
Проведений скринінг										1111																																																																																																																																																																																													
Рандомізовані	103(100)	102(100)	103(100)	103(100)	102(100)	102(100)	103(100)	103(100)	136(100)	957(100)																																																																																																																																																																																													
Отримували препарати	103(100)	102(100)	103(100)	103(100)	102(100)	102(100)	103(100)	103(100)	136(100)	957(100)																																																																																																																																																																																													
Отримували препарати до 52 тижня <sup>a</sup>	77(74.8)	88(86.3)	87(84.5)	88(85.4)	82(80.4)	75(73.5)	91(88.3)	86(83.5)	103(75.7)	777(81.2)																																																																																																																																																																																													
Досліджуваний препарат відмінений	26(25.2)	14(13.7)	16(15.5)	15(14.6)	20(19.6)	27(26.5)	12(11.7)	17(16.5)	33(24.3)	180(18.8)																																																																																																																																																																																													
Внаслідок побічних реакцій	7(6.8)	8(7.8)	5(4.9)	4(3.9)	15(14.7)	17(16.7)	8(7.8)	9(8.7)	4(2.9)	77(8.0)																																																																																																																																																																																													
Внаслідок порушення протоколу	6(5.8)	1(1.0)	2(1.9)	3(2.9)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	3(2.9)	4(2.9)	22(2.3)																																																																																																																																																																																													
Внаслідок вагітності	0(0)	0(0)	1(1.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.1)																																																																																																																																																																																													
Внаслідок інших причин	13(12.6)	5(4.9)	8(7.8)	8(7.8)	4(3.9)	9(8.8)	3(2.9)	5(4.9)	25(18.4)	80(8.4)																																																																																																																																																																																													
Препарат відмінений після візиту 22 <sup>b</sup>	15(14.6)	7(6.9)	7(6.8)	7(7.8)	18(17.6)	21(20.6)	9(8.7)	10(9.7)	20(14.7)	115(12.0)																																																																																																																																																																																													
Вибули з дослідження	11(10.7)	7(6.9)	9(8.7)	7(6.8)	2(2.0)	6(5.9)	3(2.9)	7(6.8)	13(9.6)	65(6.8)																																																																																																																																																																																													
Внаслідок відкликання поінформованої згоди	5(4.9)	4(3.9)	6(5.8)	4(3.9)	1(1.0)	1(1.0)	0(0)	1(1.0)	7(5.1)	29(3.0)																																																																																																																																																																																													
Внаслідок втрати контакту для подальшого спостереження	5(4.9)	3(2.9)	2(1.9)	3(2.9)	1(1.0)	5(4.9)	2(1.9)	6(5.8)	6(4.4)	33(3.4)																																																																																																																																																																																													
Внаслідок смерті	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1.0)	0(0)	0(0)	1(0.1)																																																																																																																																																																																													
Внаслідок інших причин	1(1.0)	0(0)	1(1.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0.2)																																																																																																																																																																																													
Повний набір даних для аналізу	103(100)	102(100)	103(100)	103(100)	102(100)	102(100)	103(100)	103(100)	136(100)	957(100)																																																																																																																																																																																													
Набір даних для аналізу безпеки	103(100)	102(100)	103(100)	103(100)	102(100)	102(100)	103(100)	103(100)	136(100)	957(100)																																																																																																																																																																																													
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна задача:</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка та порівняння залежності доза – відповідь при отримання п'ятьох доз семаглутиду, один раз на день, в порівнянні з плацебо, за показниками стимуляції зниження маси тіла та її збереження після 52 тижнів у добровольців з ожирінням та без цукрового діабету.</p> <p>Вторинні задачі:</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння ефекту семаглутиду при введенні один раз на день, в порівнянні з ліраглутидом, один раз на день, по 3,0 мг, за показниками</p>																																																																																																																																																																																																						

стимуляції зниження маси тіла та її збереження після 52 тижнів у добровольців з ожирінням та без цукрового діабету.

□ Порівняння семаглутиду при введенні один раз на день, в порівнянні з плацебо та ліраглутидом, один раз на день, по 3,0 мг, за показниками впливу на:

- Метаболізм глюкози
- Фактори ризику з боку серцево-судинної системи
- Зміну медикаментозної терапії в зв'язку з гіпертензією та для зниження вмісту ліпідів
- Дотримання порад щодо рекомендованої дієти
- Оцінки, надані добровольцями, якості життя (QoL), зумовленого масою тіла, та загального стану здоров'я

□ Порівняння безпеки та переносимості семаглутиду при введенні один раз на день, п'ятьма дозами, в порівнянні з плацебо та ліраглутидом, один раз на день, по 3,0 мг, при отриманні добровольцями з ожирінням та без цукрового діабету.

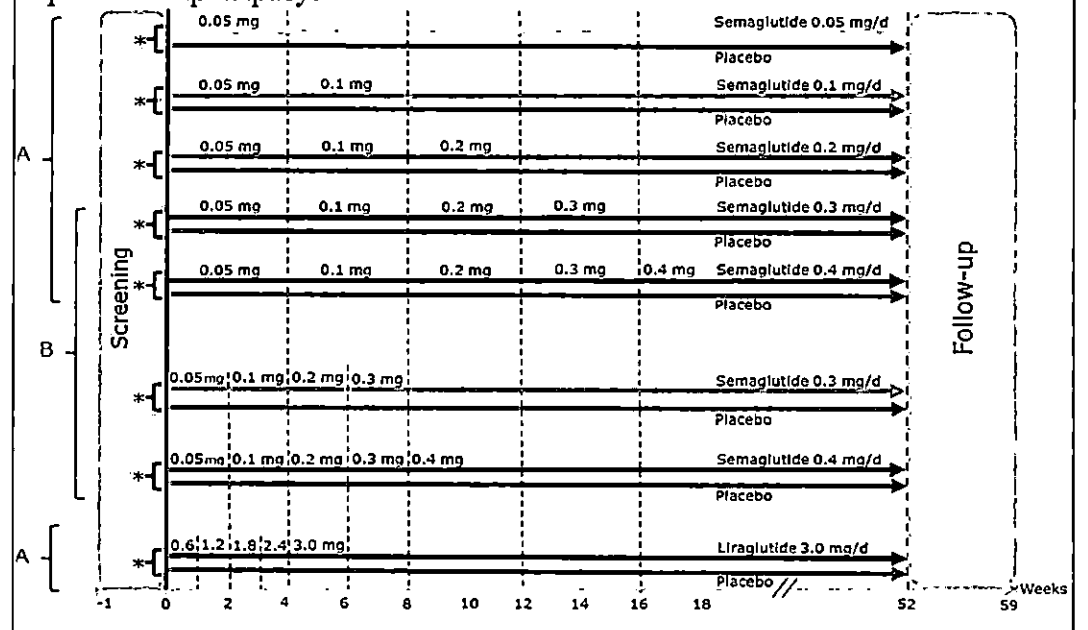
□ Порівняння ефекту збільшення дози з інтервалом в два тижні та збільшення дози з інтервалом в чотири тижні, семаглутиду двома різними дозами, при введенні один раз на день, після 52 тижнів у добровольців з ожирінням та без цукрового діабету.

□ Порівняння переносимості при збільшенні дози з інтервалом в два тижні та збільшенні дози з інтервалом в чотири тижні, семаглутиду двома різними дозами, при введенні один раз на день, у добровольців з ожирінням та без цукрового діабету.

□ Оцінка критеріїв для ідентифікації добровольців з ранньою відповіддю, що прогнозує зниження маси тіла через 52 тижні.

11. Дизайн клінічного випробування

Було проведене 52-тижневе, рандомізоване подвійне сліпе, плацебо контрольоване, в 16 паралельних групах, багатоцентрове, міжнародне, дослідження з включенням добровольців з ожирінням та без цукрового діабету. Загальна тривалість участі в дослідженні становила 52 тижні та складалась з одного тижня періоду скринінгу, 52 тижнів отримання препарату та 7-тижневого періоду подальшого спостереження без отримання препарату.



\* В кожній з груп отримання активного препарату було впроваджене

	<p>маскування шляхом застосування однаковим об'ємом з плацебо, без маскування між різними групами. А. Частина дослідження для оцінки дози (частина А). Б. Частина дослідження зі збільшенням дози (частина Б).</p> <p>Добровольці, що відповідали критеріям включення, були централізовано рандомізовані з використанням інтерактивної системи інтернет зв'язку (IWRS) до однієї з 16 груп, в збалансований спосіб (6 добровольців до груп активного препарату : 1 доброволець до групи плацебо) для отримання семаглутиду цільовою добовою дозою, по 0,05 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг чи 0,4 мг (збільшення дози з інтервалом в чотири тижні), семаглутиду по 0,3 мг чи 0,4 мг (збільшення дози з інтервалом в два тижні, пивідке збільшення дози, F), ліраглутиду по 3,0 мг (збільшення дози з інтервалом в один тиждень) чи плацебо, дозою, відповідною до дози в кожній з терапевтичних груп отримання активного препарату.</p> <p>Рандомізація добровольців була стратифікована за статтю, із застосуванням верхньої межі, жінки могли становити не більше 70 % від загальної популяції. Добровольці, включені в усі терапевтичні групи, отримували консультації щодо харчування та фізичної активності щомісячно, починаючи з візиту для рандомізації.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Головні критерії включення: надання поінформованої згоди до будь-якої дії, передбаченої в дослідженні; чоловіки чи жінки; вік <math>\geq 18</math> років на час підписання документа про інформовану згоду, індекс маси тіла (ІМТ) <math>\geq 30</math> кг/м<sup>2</sup> на час візиту для скринінгу; принаймні одна безуспішна спроба зниження маси тіла за оцінкою, наданою дослідником.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Семаглутид, розчин для ін'єкцій, 1,0 мг/мл, в картриджах по 3,0 мл для системи NovoPen® 4, вводили дозами по 0,05 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг чи 0,4 мг (збільшення дози з інтервалом в чотири тижні), або по 0,3 мг чи 0,4 мг (збільшення дози з інтервалом в два тижні), в формі підшкірної (п/ш) ін'єкції один раз на день, в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Введення препарату починали з дози 0,05 мг/доба та збільшували до дози 0,1 мг/доба, з подальшим збільшенням на 0,1 мг/доба до досягнення цільової дози.</p> <p>У випадку нестерпних побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) збільшення дози можна було відстрочити. При збільшенні дози через кожні чотири тижні збільшення дози можна було відстрочити на термін до 7 днів, максимальна тривалість застосування кожною з доз в період збільшення становила п'ять тижнів. При збільшенні дози через кожні два тижні збільшення дози можна було відстрочити на термін до 4 днів, максимальна тривалість застосування кожною з доз в період збільшення становила два тижні + 4 дні. Якщо побічні реакції зберігались, здійснювали оцінку відповідності добровольця критеріям відміни досліджуваного лікарського препарату, якщо доброволець відповідав будь-якому з цих критеріїв, досліджуваний препарат відміняли. Після досягнення цільової дози надалі препарат вводили цією дозою. Номери серій (термін придатності): EW5G922 (27 жовтня 2016, 27 квітня 2017 та 27 жовтня 2017).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Плацебо до семаглутиду постачали в картриджах по 3,0 мл для системи NovoPen® 4, та вводили в формі п/ш ін'єкції, так само, як і семаглутид. Склад плацебо відповідав складу лікарського препарату, семаглутиду, за винятком вмісту активного фармацевтичного інгредієнта. Номери серій плацебо до семаглутиду (термін придатності): DW5D550 (29 березня 2017) та EW5G034 (25 серпня 2017).</p>

	<p>Ліраглутид, розчин для ін'єкцій, 6,0 мг/мл, постачали в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290 по 3,0 мл, та вводили дозою по 3,0 мг в формі п/ш ін'єкції. Для зниження рівня побічних реакцій з боку ШКТ, дозу ліраглутиду підвищували поступово, до досягнення цільової дози, 3,0 мг, починаючи з 0,6 мг/добу, з подальшим збільшенням дози на 0,6 мг з інтервалом в 7 днів. Якщо такий режим збільшення дози був нестерпним для добровольця, дослідник міг індивідуалізувати режим збільшення дози, затримка могла становити не більше 7 днів. Усі добровольці повинні були досягти цільової дози, 3,0 мг, не пізніше, ніж через п'ять тижнів після рандомізації. Якщо це було неможливо, здійснювали оцінку відповідності добровольця критеріям відміни досліджуваного лікарського препарату. Після досягнення цільової дози надалі препарат вводили цією дозою. Номери серій ліраглутиду (термін придатності): EP50977 (14 липня 2017). Плацебо до ліраглутиду постачали в попередньо наповнених шприц-ручках PDS290 по 3,0 мл, та вводили в формі п/ш ін'єкції, як і ліраглутид. Склад плацебо відповідав складу лікарського препарату, ліраглутиду, за винятком вмісту активного фармацевтичного інгредієнта. Номери серій плацебо до ліраглутиду (термін придатності): EV40042 (29 березня 2017) та EV40049 (25 серпня 2017).</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Маса тіла, окружність талії, співвідношення окружності талії/стегон, ІМТ, вміст HbA<sub>1c</sub>, вміст глюкози в плазмі крові натще, систолічний та діастолічний артеріальний тиск, вміст ліпідів, вміст високочутливого С-реактивного білку, оцінка якості життя, зумовленої масою тіла, та загального стану здоров'я, надана добровольцями, потреба в медикаментозній терапії в зв'язку з гіпертензією та для зниження вмісту ліпідів, дотримання рекомендованої дієти.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінка побічних реакцій (ПР, включно із заздалегідь визначеними сферами безпеки особливого інтересу та ПР щодо яких було необхідне отримання додаткових даних за рішенням незалежного комітету), результатів лікарських обстежень, гіпоглікемічних епізодів, явищ нудоти, блювоти, діареї та закреп, анкет для оцінки нудоти, результатів електрокардіографічних (ЕКГ) обстежень, частоти пульсу, результатів лабораторних аналізів для визначення безпеки, психічного здоров'я та появи антитіл до семаглутиду в період введення та після його завершення.</p>
18. Статистичні методи	<p><b>Набори даних для аналізу та періоди спостереження</b></p> <p>Для цього дослідження були передбачені два набори даних для аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <b>Повний набір даних для аналізу (FAS)</b> складався з даних усіх рандомізованих добровольців. Добровольців, дані яких були включені до аналізу, класифікували, як «рандомізованих».</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Набір даних для оцінки безпеки (SAS)</b> складався з даних усіх добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату після рандомізації. Добровольців, дані яких були включені до аналізу, класифікували, як таких, що «отримували препарат».</li> </ul> <p>Для аналізу за усіма кінцевими параметрами ефективності використовували дані з FAS, дані з SAS використовували для аналізу за усіма кінцевими параметрами безпеки.</p> <p>Дослідження складалось з двох періодів спостереження:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Період спостереження в період участі в дослідженні був визначений, як період від рандомізації до останнього контакту з дослідницьким центром.</li> </ul>

□ Період спостереження в період введення був визначений, як період від першого введення досліджуваного препарату до останнього введення досліджуваного препарату для усіх кінцевих параметрів, за винятком ГР та гіпоглікемічних епізодів; для аналізу за цими параметрами період введення був визначений, як період від першого введення досліджуваного препарату до останнього введення досліджуваного препарату з 7-тижневим вікном для уточнення даних.

#### **Оцінювані величини**

Дві оцінювані величини були визначені для цього дослідження:

□ **Оцінювана величина ефективності (de facto)** використовували для кількісної оцінки середнього ефекту терапії, введення семаглутиду, один раз на день, в порівнянні з плацебо та ліраглутидом, по 3,0 мг, через 52 тижні, усім рандомізованим добровольцям незалежно від дотримання терапевтичного режиму.

□ **Оцінювана величина дієвості (de jure)** використовували для кількісної оцінки середнього ефекту терапії, введення семаглутиду, один раз на день, в порівнянні з плацебо та ліраглутидом, по 3,0 мг, через 52 тижні, виходячи з припущення, що усі рандомізовані добровольці дотримувались терапевтичного режиму протягом усієї запланованої участі в дослідженні.

В статистичному аналізі розглядали оцінювані величини, за винятком аналізу з використанням змішаної моделі для багаторазових вимірювань (MMRM) за первинним кінцевим параметром. При розгляді даних за оцінюваною величиною ефективності аналіз за кінцевими параметрами здійснювали з використанням початкових даних, а дані, отримані в період терапії, були використані при розгляді оцінюваної величини дієвості.

#### **Представлення даних**

Результати статистичного аналізу та представлення даних розподілені на дві частини:

□ **Частина А – частина для оцінки дози** дослідження для оцінки ефективності, безпеки та переносимості п'ятьох різних доз семаглутиду в порівнянні з плацебо та ліраглутидом, по 3,0 мг.

□ **Частина Б** була пошуковою за характером, період збільшення дози для оцінки ефективності та переносимості збільшення доз з інтервалом в два тижні в порівнянні зі збільшенням доз з інтервалом в чотири тижні при застосуванні семаглутиду двома рівнями доз.

#### **Сукупні групи плацебо**

Дані груп застосування плацебо вісьмома різними дозами були об'єднані для аналізу, оскільки припускали, що істотний вплив різного об'єму плацебо чи збільшення об'єму не завдасть істотного впливу на кінцеві параметри. Це припущення було перевірено шляхом проведення первинного аналізу за даними вісьмох груп плацебо. Результати цього аналізу показали відсутність різниці між групами плацебо. Отже, в поточному звіті клінічного дослідження наведені сукупні результати для груп плацебо, втім наведена описова статистика за усіма кінцевими параметрами ефективності для кожної з 16 терапевтичних груп, а також за сукупними даними груп плацебо.

#### **Первинний кінцевий параметр**

□ Відносна зміна, в порівнянні з показником до початку терапії, маси тіла (%) через 52 тижні.

#### **Головні підтверджувальні вторинні кінцеві параметри**

□ Відсоток (%) добровольців зі зниженням маси тіла на  $\geq 5\%$ , в порівнянні з показником до початку терапії, через 52 тижні.

- Відсоток (%) добровольців зі зниженням маси тіла на  $\geq 10\%$ , в порівнянні з показником до початку терапії, через 52 тижні.
- Зміна маси тіла, в порівнянні з показником до початку терапії, через 52 тижні (кг).
- Зміна, в порівнянні з показником до початку терапії, вмісту HbA<sub>1c</sub>.
- Зміна, в порівнянні з показником до початку терапії, вмісту глюкози в плазмі крові натще.

<sup>a</sup> Дані за головними підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами були заздалегідь визначені як такі, що підлягають демаскуванню, результати наведені в анотації. Були передбачені також і додаткові підтверджувальні вторинні кінцеві параметри, а саме, окружність талії, фактори ризику для серцево-судинної системи, результати за оцінкою, наданою добровольцями (PROs), медикаментозна терапія в зв'язку з гіпертензією та для зниження вмісту ліпідів і дотримання рекомендованої дієти. Повні результати аналізу за цими кінцевими параметрами наведена в тексті звіту клінічного дослідження.

#### **Кінцеві параметри безпеки**

- Кількість ПР в період участі в дослідженні
- Кількість гіпоглікемічних епізодів в період участі в дослідженні
- Кількість нових епізодів чи подальших епізодів нудоти, блювання, діареї та закрепу за тиждень
- Нудота:
  - o Індивідуальні оцінки, вказані в анкеті
  - o Оцінка ступеня тяжкості за цифровою шкалою (NRS)
- Зміна, в порівнянні з показником до початку терапії, через 52 тижні:
  - o Результатів ЕКГ
  - o Частоти пульсу
  - o Результатів клінічного аналізу крові (гемоглобін, гематокрит, тромбоцити, еритроцити, лейкоцити, лейкоцитарна формула)
  - o Результатів біохімічного аналізу крові (креатинін, креатинкіназа, сечовина, альбумін, білірубін [загальний], аланінамінотрансфераза, аспартат амінотрансфераза, лужна фосфатаза, натрій, калій, кальцій [загальний] амілаза, ліпаза, кльцитонін, тиротропін)
  - o Психічного здоров'я, за Колумбійською шкалою оцінки тяжкості ризику суїциду (C-SSRS) та за шкалою для оцінки стану здоров'я за дев'ятьма розділами (PHQ-9)
- Вмісту антитіл до семаглутиду в період та після завершення терапії.

#### **Статистичний аналіз даних за кінцевими параметрами ефективності**

Значення до початку терапії визначені, як останні виміряні та наявні значення, отримані за час від візиту 1 до візиту 2.

Первинний аналіз (ефективності) ґрунтувався на методі множинної підстановки з «переносом до групи порівняння» (J2R-MI). Починали з оцінки моделі підстановки даних щодо спостереженої маси тіла (кг) через 52 тижні добровольців з групи плацебо. Надалі були створені множинні копії (1000) FAS шляхом підстановки відсутніх даних в усіх терапевтичних групах, з кожної моделі підстановки. Первинний кінцевий параметр був розрахований для кожного повного набору даних та проаналізований з використанням моделі ANCOVA (коваріаційний аналіз). Після цього 1000 результатів аналізу було проаналізовано з використанням формули Рубіна. Розрахована різниця результатів терапії (з 95 % довірчим інтервалом [ДІ]) для пар семаглутид та плацебо, ліраглутид, по 3,0 мг, та плацебо,

семаглутиду при отриманні різними дозами, семаглутид та ліраглутид, по 3,0 мг через 52 тижні. Було зроблено припущення, що у добровольців з груп плацебо, для яких були відсутні дані за кінцевим параметром через 52 тижні, відповідь була подібною до такої у добровольців з груп плацебо, які завершили участь в дослідженні, а добровольців з груп активного препарату, для яких були відсутні дані за кінцевим параметром через 52 тижні, слід було враховувати, як добровольців з групи плацебо протягом всього дослідження незалежно від часу вибуття.

В частині А порівнювали результати, отримані при застосуванні семаглутиду та плацебо. Значення ДІ та р-рівня були стандартизовані за множинних тестувань, для цього використовували метод Даннетта. В частині Б стандартизацію за множинними тестуваннями не проводили.

Був проведений аналіз чутливості для оцінки того, наскільки надійними є результати розрахунку різниці при отриманні різних препаратів, і чи не вплинуло на них припущення для урахування відсутніх даних, на яке спиралась при проведенні первинного аналізу. За показником оцінюваною величиною ефективності був проведений MMRM аналіз, порівняння зміни маси тіла (%) через 52 тижні в порівнянні з показниками до початку терапії.

Порівняння даних за кінцевими параметрами зниження на 5 % та 10 % в різних терапевтичних групах здійснювали методами логістичної регресії.

#### **Моделювання доза-відповідь**

Оцінка дози семаглутиду, що забезпечує зниження маси тіла відповідне такому при введенні ліраглутиду по 3,0 мг, була проведена з використанням моделі Етах з трьома параметрами, в якій були враховані розраховані середні значення та матриця коваріації для середнього зниження маси тіла при введенні семаглутиду різними дозами, отримані за результатами первинного аналізу. Був застосований метод дельта для розрахунку 95 % ДІ розрахованих доз семаглутиду, відповідних дозі ліраглутиду, 3,0 мг. Аналіз доза – відповідь повторювали з використанням даних, отриманих за результатами аналізу чутливості.

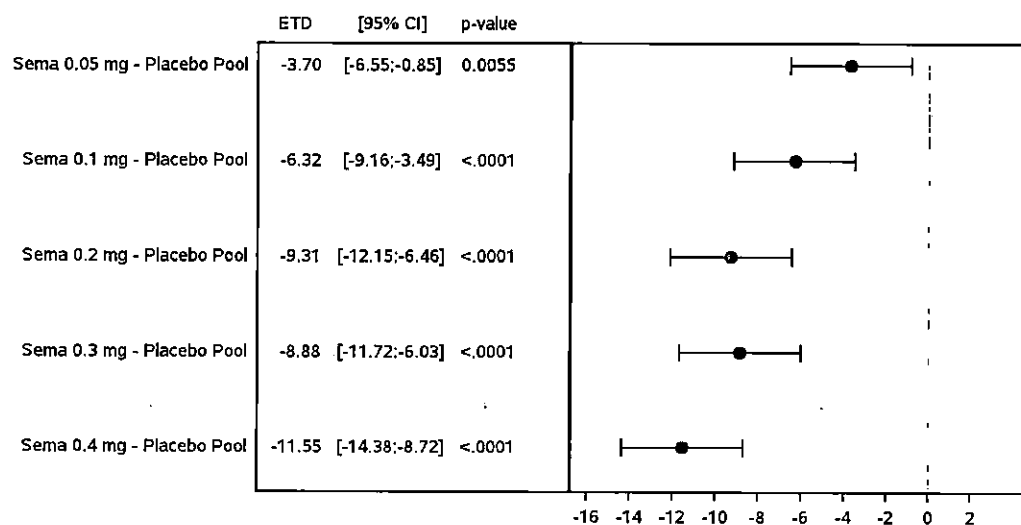
В межах розгляду співвідношення користі – ризику в моделі доза – відповідь були включені також і дані добровольців, які досягли зниження маси тіла (за період від до початку терапії до 52 тижня)  $\geq 5\%$  чи  $\geq 10\%$ , і які повідомили по  $\geq 1$  ПР з боку ШКТ, або яким досліджуваний препарат був відмінений внаслідок ПР з боку ШКТ.

#### **Аналіз даних за кінцевими параметрами безпеки:**

Як правило, для опису та аналізу даних з безпеки використовували методи описової статистики. Дані щодо частоти пульсу, вмісту амілази та ліпази надавали подальшому аналізу із застосуванням MMRM. Оцінка залежності від дози ґрунтувалась на даних, отриманих при введенні семаглутиду п'ятьма дозами, надалі «групи введення семаглутиду». Безпеку та переносимість спочатку оцінювали для цих п'ятьох груп семаглутиду та порівнювали з сукупними даними при застосуванні плацебо та при застосуванні ліраглутиду по 3,0 мг (тобто, в частині А дослідження). Дані щодо частоти ПР в п'ятьох групах семаглутиду наведені, як діапазон від найнижчих до найвищих значень, незалежно від того, чи відповідають ці значення найвищій чи найнижчій дозі семаглутиду. Результати оцінки безпеки та переносимості в частині Б дослідження, задачею якою була оцінка впливу збільшення дози з інтервалом в дві та чотири тижні описані стисло.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)		Сема, 0,05 мг	Сема, 0,1 мг	Сема, 0,2 мг	Сема, 0,3 мг	Сема, 0,4 мг
	Стать; жіноча (%)	67 (65,0)	66 (64,7)	66 (64,1)	66 (64,1)	66 (64,7)
	Вік; років (СВ)	46,97 (12,80)	45,24 (12,62)	44,37 (11,24)	46,73 (12,02)	48,37 (13,44)
	Зріст; м (СВ)	1,68 (0,09)	1,68 (0,10)	1,69 (0,09)	1,68 (0,09)	1,69 (0,10)
	Маса тіла; кг (СВ)	111,29 (23,17)	111,31 (21,47)	114,49 (24,53)	111,51 (22,96)	113,20 (26,42)
	ІМТ; кг/м <sup>2</sup> (СВ)	39,13 (6,52)	39,60 (7,36)	40,13 (6,94)	39,59 (7,07)	39,87 (8,76)
	ОТ, см (СВ)	116,96 (14,63)	117,13 (13,74)	119,06 (15,19)	118,14 (15,06)	119,00 (16,26)
	САТ, мм рт.ст. (СВ)	126,53 (14,11)	127,32 (13,41)	126,70 (14,39)	129,31 (13,33)	126,60 (13,58)
	ДАТ, мм рт.ст. (СВ)	79,25 (9,14)	79,81 (9,62)	79,90 (9,72)	81,83 (8,95)	79,35 (9,73)
	HbA <sub>1c</sub> ,% (СВ)	5,51 (0,35)	5,45 (0,43)	5,41 (0,39)	5,51 (0,38)	5,47 (0,42)
	Сема, 0,3 мг F	Сема, 0,4 мг F	Ліра 3,0 мг	Плацебо, сукупні дані	В цілому	
Стать; жіноча (%)	66 (64,7)	67 (65,0)	67 (65,0)	88 (64,7)	619 (64,7)	
Вік; років (СВ)	47,10 (12,05)	46,07 (13,51)	48,50 (11,22)	46,42 (12,80)	46,63 (12,46)	
Зріст; м (СВ)	1,68 (0,09)	1,68 (0,10)	1,68 (0,10)	1,69 (0,11)	1,68 (0,10)	
Маса тіла; кг (СВ)	108,11 (22,08)	109,56 (21,33)	108,71 (21,94)	114,19 (25,37)	111,48 (23,39)	
ІМТ; кг/м <sup>2</sup> (СВ)	38,15 (6,53)	38,52 (5,89)	38,63 (6,57)	40,05 (7,18)	39,32 (7,03)	
ОТ, см (СВ)	117,05 (13,82)	116,79 (15,48)	116,22 (13,84)	119,50 (15,89)	117,82 (14,91)	
САТ, мм рт.ст. (СВ)	126,57 (15,28)	126,30 (14,79)	130,56 (13,97)	128,05 (14,42)	127,57 (14,17)	
ДАТ, мм рт.ст. (СВ)	79,46 (9,18)	79,15 (9,39)	80,76 (8,71)	81,07 (8,65)	80,10 (9,22)	
HbA <sub>1c</sub> ,% (СВ)	5,48 (0,41)	5,49 (0,42)	5,53 (0,38)	5,54 (0,38)	5,49 (0,40)	
Скорочення: ІМТ = індекс маси тіла; ДАТ = діастолічний артеріальний тиск; F = швидке збільшення дози; HbA <sub>1c</sub> = гліколізований гемоглобін; Ліра = ліраглутид; САТ = систолічний артеріальний тиск; СВ = стандартне відхилення; Сема = семаглутид; ОТ = окружність талії; % = відсоток добровольців.						
20. Результати ефективності	<p>Первинний кінцевий параметр</p> <p><input type="checkbox"/> Як правило, спостерігали більше зниження маси тіла (%) зі збільшенням дози, через 52 тижні, різниця при отриманні семаглутиду дозою по 0,2 мг та 0,3 мг була незначною (розраховані середні значення: -5,99 %, -8,62 %, -11,60 %, -11,17 % та -13,84 % в групах семаглутиду дозами по 0,05 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг та 0,4 мг, відповідно, і -11,38 % та -16,29 % в групах семаглутиду по 0,3 мг F та семаглутиду по 0,4 мг F, відповідно, -7,76 % в групі ліраглутиду по 3,0 мг, та -2,29 % за сукупними даними в групах плацебо)</p>					

□ Результатами первинного статистичного аналізу було продемонстровано статистично вірогідно більше зниження маси тіла від до початку терапії до тижня 52 при отриманні добровольцями семаглутиду усіма п'ятьма дозами в порівнянні із показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо:



Розрахована різниця при отриманні різних препаратів

ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів. ДІ: довірчий інтервал. J2R-MI – аналіз даних, отриманих в період участі в дослідженні, з підстановкою відсутніх даних за сукупними даними в групах плацебо, із застосуванням методу множинних (x1000) підстановок з «переносом до групи порівняння». Дані щодо відповіді через 52 тижні аналізували з використанням моделі коваріації з урахуванням терапії, регіону та статі в якості факторів, а масу тіла до початку терапії – як коваріати. Для стандартизації за множинними вимірюванням був використаний метод Даннетта.

Зміна маси тіла (%) за період від початку терапії до тижня 52 – підтверджувальний первинний статистичний аналіз (частина А) - ANCOVA - J2R-MI – «лісоподібний» графік – повний набір даних для аналізу

□ Розрахована різниця маси тіла при отриманні семаглутиду та ліраглутиду дозою по 3,0 мг варіювали від 1,77 % (семаглутид по 0,05 мг) до -6,08 % (семаглутид по 0,4 мг). Зниження маси тіла від до початку терапії до тижня 52 було вірогідно більшим при отриманні семаглутиду дозами  $\geq 0,2$  мг в порівнянні з показниками при отриманні ліраглутиду дозами по 3,0 мг.

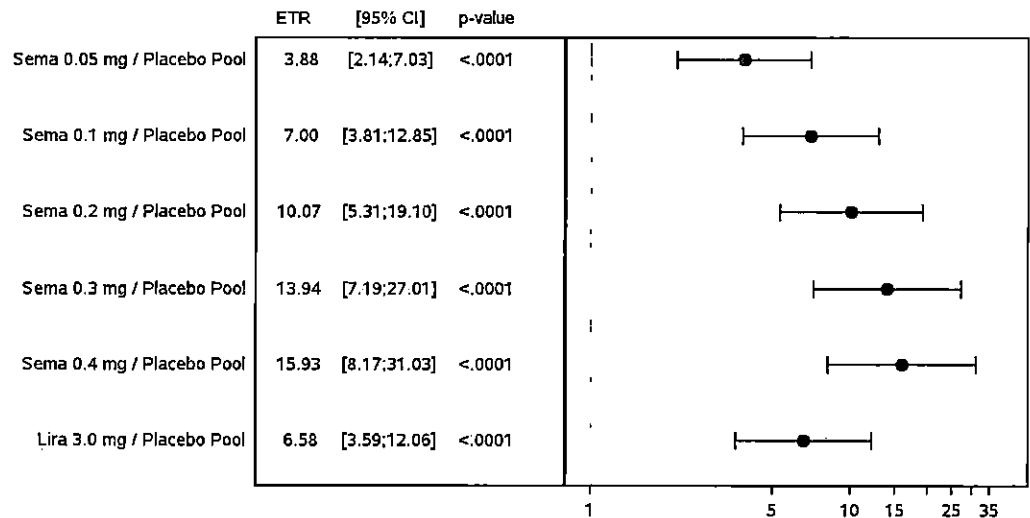
□ Зниження маси тіла від до початку терапії до тижня 52 було вірогідно більшим при збільшенні дози семаглутиду з інтервалом в два тижні (-16,29 %) в порівнянні з таким при збільшенні дози семаглутиду з інтервалом в чотири тижні (-13,84 %), до дози семаглутиду 0,4 мг (розрахована різниця при отриманні різними дозами -2,45 [95 % ДІ: -4,76; -0,13]). Вірогідна різниця, зумовлена різними схемами збільшення дози до дози семаглутиду 0,3 мг виявлена не була.

**Головні допоміжні вторинні кінцеві параметри ефективності**

**Параметри зменшення маси тіла**

□ Кількість добровольців, що досягли зниження маси тіла  $\geq 5$  % станом на 52 тиждень збільшувалась зі збільшення дози семаглутиду; від 53,50 %

(семаглутид по 0,05 мг) до 82,52 % (семаглутид по 0,4 мг). Ймовірність досягнення зменшення маси тіла на  $\geq 5\%$  була вірогідно більшою при отриманні семаглутиду усіма дозами в порівнянні із показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо:



Розрахований коефіцієнт різниці при отриманні різних препаратів

ETR: розрахований коефіцієнт різниці при отриманні різних препаратів.

ДІ: довірчий інтервал. J2R-MI – аналіз даних, отриманих в період участі в дослідженні, з підстановкою відсутніх даних за сукупними даними в групах плацебо, із застосуванням методу множинних ( $\times 1000$ ) підстановок з «переносом до групи порівняння». Дані щодо відповіді через 52 тижні аналізували з використанням бінарної моделі логістичної регресії з урахуванням терапії, регіону та статі в якості факторів, а масу тіла до початку терапії – як коваріати. Дані для порівняння не були стандартизовані і за множинними вимірюванням.

Добровольці з щонайменше 5 % зменшенням маси тіла через 52 тижні в порівнянні з показниками до початку терапії – статистичний аналіз (частина А, порівняння із показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо) – логістична регресія - J2R-MI – «лісоподібний» графік – повний набір даних для аналізу

□ Ймовірність досягнення зменшення маси тіла на  $\geq 5\%$  була вірогідно більшою при отриманні семаглутиду дозами  $\geq 0,3$  мг в порівнянні із показниками при отриманні ліраглутиду дозами по 3,0 мг.

□ Кількість добровольців, що досягли зниження маси тіла  $\geq 10\%$  станом на 52 тижень збільшувалась зі збільшення дози семаглутиду; від 18,94 % (семаглутид по 0,05 мг) до 64,61 % (семаглутид по 0,4 мг). Ймовірність досягнення зменшення маси тіла на  $\geq 10\%$  була вірогідно більшою при отриманні семаглутиду дозами  $> 0,1$  мг в порівнянні із показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо:

	ETR	[95% CI]	p-value
Sema 0.05 mg / Placebo Pool	2.08	[0.97;4.50]	0.0610
Sema 0.1 mg / Placebo Pool	5.14	[2.53;10.46]	<.0001
Sema 0.2 mg / Placebo Pool	11.33	[5.58;23.01]	<.0001
Sema 0.3 mg / Placebo Pool	12.20	[6.02;24.72]	<.0001
Sema 0.4 mg / Placebo Pool	16.29	[7.98;33.28]	<.0001
Lira 3.0 mg / Placebo Pool	4.59	[2.25;9.39]	<.0001

Розрахований коефіцієнт різниці при отриманні різних препаратів

ETR: розрахований коефіцієнт різниці при отриманні різних препаратів.

ДІ: довірчий інтервал. J2R-МІ – аналіз даних, отриманих в період участі в дослідженні, з підстановкою відсутніх даних за сукупними даними в групах плацебо, із застосуванням методу множинних ( $\times 1000$ ) підстановок з «переносом до групи порівняння». Дані щодо відповіді через 52 тижні аналізували з використанням бінарної моделі логістичної регресії з урахуванням терапії, регіону та статі в якості факторів, а масу тіла до початку терапії – як коваріати. Дані для порівняння не були стандартизовані і за множинними вимірюванням.

Добровольці з щонайменше 10 % зменшенням маси тіла через 52 тижні в порівнянні з показниками до початку терапії – статистичний аналіз (частина А, порівняння із показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо) – логістична регресія - J2R-МІ – «лісоподібний» графік – повний набір даних для аналізу

□ Ймовірність досягнення зменшення маси тіла на  $\geq 10\%$  була вірогідно більшою при отриманні семаглутиду дозами  $\geq 0,3$  мг в порівнянні із показниками при отриманні ліраглутиду дозами по 3,0 мг.

□ Дозозалежне зменшення маси тіла (кг) (від -6,66 кг при отриманні семаглутиду дозами по 0,05 мг до -15,15 кг при отриманні семаглутиду дозами по 0,4 мг) спостерігали при введенні семаглутиду за період від до початку терапії до тижня 52. Зменшення маси тіла було вірогідно більшим при отриманні семаглутиду усіма дозами в порівнянні із показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо (-2,48 кг) та при отриманні семаглутиду дозами  $\geq 0,2$  мг в порівнянні з показниками при отриманні ліраглутиду дозами по 3,0 мг (-8,47 кг)

#### **Метаболізм глюкози**

□ Дозозалежне зниження вмісту  $HbA_{1c}$  спостерігали при введенні семаглутиду за період від до початку терапії до тижня 52 усіма дозами (від -0,13 % при отриманні семаглутиду по 0,05 мг до -0,29 % при отриманні семаглутиду по 0,4 мг) та в групі отримання ліраглутиду дозою по 3,0 мг (-0,21 %). Зниження вмісту  $HbA_{1c}$  було вірогідно більшим при отриманні семаглутиду усіма дозами в порівнянні із показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо (-0,01 %).

□ Дозозалежне зниження вмісту глюкози в плазмі крові натще спостерігали при введенні семаглутиду за період від до початку терапії до тижня 52 усіма дозами (від -0,29 ммоль/л при отриманні семаглутиду по

	<p>0,05 мг до -0,43 ммоль/л при отриманні семаглутиду по 0,4 мг) та в групі отримання ліраглутиду дозою по 3,0 мг (-0,35 ммоль/л). Зниження вмісту в плазмі крові натще було вірогідно більшим при отриманні семаглутиду усіма дозами в порівнянні із показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо (0,01 ммоль/л).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загальні висновки щодо безпеки за даними цього дослідження є наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Протягом 52 тижнів терапії семаглутид, як правило, був безпечним та добре переносився добровольцями з ожирінням і без цукрового діабету, в цілому, профілі безпеки та переносимості відповідали таким інших агоністів ГПП-1Р.</li> <li>□ Загальна частота ПР зростала зі збільшенням доз семаглутиду (діапазон: 90,3 % – 96,1 %, 5412 – 7427 реакцій на 1000 пацієнто-років спостереження [PYO]), і були вищою при отриманні семаглутиду усіма дозами в порівнянні із показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо (78,7 %, 4845 явищ на 1000 PYO). В групі отримання ліраглутиду дозою по 3,0 мг, 85,4 % добровольців повідомили про ПР (частота: 5745 реакцій на 1000 PYO). Залежність частоти від дози та різниця в порівнянні з показниками при отриманні плацебо була зумовлена, головним чином, різницею кількості повідомлень по ПР з боку ШКТ.</li> <li>□ Кількість добровольців, що повідомили про серйозні ПР (СПР) та частота СПР варіювала в групах семаглутиду, очевидна залежність від дози (діапазон: 4,9 %–12,7 %, 66,4-213,3 реакцій на 1000 PYO). Частота була найбільшою в групі отримання семаглутиду дозою по 0,05 мг (12,6 %, 170,7 реакцій на 1000 PYO) та в групі отримання семаглутиду дозою по 0,4 мг (12,7 %, 213,3 реакцій на 1000 PYO). Частота СПР в групах семаглутиду була подібною до такою в групах плацебо, за сукупними даними (8,1 %, 121,3 реакції на 1000 PYO) та більшою в порівнянні з показниками в групі отримання ліраглутиду дозою по 3,0 мг (3,9 %, 47,4 реакцій на 1000 PYO)</li> <li>□ Один (1) доброволець жіночої статі з групи семаглутиду по 0,4 мг F помер в період участі в дослідженні. У цього добровольця було дві СПР з летальним наслідком («метастатичний рак яєчника» та «пневмонія»). За оцінкою дослідника, причинно-наслідковий зв'язок обох СПР з досліджуваними препаратом був малоімовірним.</li> <li>□ Кількість добровольців, яким подальший прийом досліджуваного препарату був скасований передчасно внаслідок ПР, в цілому, була низькою, втім, як представляється, збільшувалась зі збільшенням дози семаглутиду (діапазон: 3,9 % – 14,7 %) та була більшою порівнянні з показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо (2,9 %). В усіх групах семаглутиду дозою до 0,3 мг, включно, кількість добровольців, яким подальший прийом досліджуваного препарату був скасований, була меншою, ніж при отриманні ліраглутиду дозою по 3,0 мг (8,7 %). При отриманні семаглутиду дозою по 0,4 мг, кількість добровольців, яким подальший прийом досліджуваного препарату був скасований, була більшою (14,7 %), ніж при отриманні ліраглутиду дозою по 3,0 мг. Кількість добровольців, яким подальший прийом досліджуваного препарату був скасований передчасно внаслідок ПР, була більшою при отриманні семаглутиду по 0,3 мг F в порівнянні з показниками при отриманні семаглутиду по 0,3 мг та меншою при отриманні семаглутиду по 0,4 мг F в порівнянні з показниками при отриманні семаглутиду по 0,4 мг.</li> </ul>

□ Кількість добровольців, які повідомили про ПР та частота ПР за СОК «порушення з боку ШКТ» (тобто, ПР з боку ШКТ) збільшувалась зі збільшенням дози семаглутиду (діапазон: 62,1 % – 82,4 %, 1526 – 3325 реакцій на 1000 PYO) та була більшою при отриманні усіма дозами в порівнянні з показниками за сукупними даними в групах плацебо (38,2 %, 811,4 реакцій на 1000 PYO). В усіх групах отримання семаглутиду дозами до 0,3 мг (включно), частота ПР з боку ШКТ була нижчою, ніж в групах отримання ліраглутиду дозою по 3,0 мг (74,8%, 2427 реакцій на 1000 PYO). При отриманні семаглутиду дозою по 0,4 мг, частота ПР з боку ШКТ була більшою (82,4 %, 3325 реакцій на 1000 PYO) ніж в групах отримання ліраглутиду дозою по 3,0 мг. Частота ПР з боку ШКТ була більшою при отриманні семаглутиду по 0,3 мг F в порівнянні з показниками при отриманні семаглутиду по 0,3 мг та меншою при отриманні семаглутиду по 0,4 мг F в порівнянні з показниками при отриманні семаглутиду по 0,4 мг. Найчастішими повідомленими ПР з боку ШКТ (в порядку зниження частоти) були «нудота», «діарея», «закреп» та «блювання», частота цих реакцій в групах отримання семаглутиду та ліраглутиду дозою по 3,0 мг була вищою в порівнянні з показниками в групах плацебо.

□ Помітна різниця оцінки нудоти, за оцінками, вказаними в анкеті добровольцями терапевтичних груп, була відсутня. Так саме, була відсутня різниця оцінки ступеня тяжкості нудоти, наданої добровольцями терапевтичних груп за шкалою NRS.

□ Кількість добровольців, що повідомили про порушення з боку жовчного міхура, та частота цих реакцій збільшувались за збільшенням доз семаглутиду (діапазон: 1,9 %–5,9 %, 18,8–58,2 реакції на 1000 PYO). При отриманні семаглутиду дозою по 0,3 мг (2,9 %, 47,4 реакції на 1000 PYO) та дозою по 0,4 мг (5,9 %, 58,2 реакції на 1000 PYO), частота була більшою при отриманні семаглутиду в порівнянні з показниками за сукупними даними в групах плацебо (3,7 %, 37,9 реакції на 1000 PYO). Про порушення з боку жовчного міхура добровольці з групи отримання ліраглутиду дозою по 3,0 мг не повідомляли.

□ Гіпоглікемічні епізоди були класифіковані згідно з визначенням гіпоглікемії Американської діабетичної асоціації (ADA). В цілому, про 86 гіпоглікемічних епізодів повідомили 53 добровольців (включно з добровольцями з груп зі збільшенням дози та групи препарату порівняння). Частота гіпоглікемічних епізодів дещо збільшувалась зі збільшенням дози семаглутиду (діапазон: 1,0 %-8,8 %; 10,0- 97,0 добровольців на 1000 PYO), помітна різниця в порівнянні із показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо (5,9 %, 136,5 добровольців на 1000 PYO) та ліраглутиду дозою по 3,0 мг (3,9 %, 37,9 добровольців на 1000 PYO) була відсутня. Про тяжкі гіпоглікемічні епізоди не повідомляли.

□ В цілому, про 111 психічних розладів повідомили 92 добровольці (включно з добровольцями з груп зі збільшенням дози та групи препарату порівняння). Кількість добровольців, що повідомили про такі реакції та частота реакцій, як правило, істотно варіювала в групах отримання семаглутиду, очевидна залежність від дози виявлена не була. Кількість та частота були подібними до таких в порівнянні із показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо та ліраглутиду дозою по 3,0 мг. Помітна різниця оцінки психічного здоров'я, за даними, наведеними в анкетах C-SSRS та PHQ-9 добровольцями терапевтичних груп, виявлена не була.

□ За іншими ПР (панкреатит, порушення з боку печінки, порушення з боку

серцево-судинної системи, порушення, зумовлені імуногенністю, новоутворення, порушення з боку нирок, порушення з боку щитоподібної залози), очевидна залежність від дози чи помітна різниця між терапевтичними групами виявлена не була.

□ Для добровольців з усіх груп семаглутиду дозою по 0,1 мг та більше, розрахована середня частота пульсу вірогідно збільшилась (діапазон: 1,88 –3,46 ударів/хв.) від до початку терапії до тижня 52 порівнянні із показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо (-0,86 ударів/хв.). Статистично вірогідна зміна розрахованої середньої частоти пульсу було продемонстровано для добровольців з групи отримання семаглутиду дозою 0,05 мг (-0,33 ударів/хв.) та за сукупними даними груп плацебо (-0,86 ударів/хв.) в порівнянні з показниками при отриманні ліраглутиду дозою по 3,0 мг (2,63 ударів/хв.). Клінічно значущі зміни за результатами ЕКГ обстежень виявлені не були.

□ Розрахована середня активність ліпази вірогідно зросла за період від до початку терапії до тижня 52 у добровольців з усіх груп семаглутиду в порівнянні з показниками за сукупними даними груп плацебо. У добровольців з груп отримання семаглутиду дозами по 0,05 мг та семаглутиду дозами по 0,1 мг, зміна середнього рівня активності ліпази за період від до початку терапії до тижня 52 була вірогідно меншою в порівнянні з показниками в групі отримання ліраглутиду дозою по 3,0 мг, статистично вірогідна різниця при отриманні семаглутиду добровольцями інших груп та ліраглутиду дозою по 3,0 мг виявлена не була.

□ У добровольців з усіх груп отримання семаглутиду дозами понад 0,1 мг, розрахована середня активність амілази вірогідно зросла за період від до початку терапії до тижня 52 в порівнянні з показниками за сукупними даними груп плацебо. Статистично вірогідна різниця при отриманні семаглутиду добровольцями інших груп та ліраглутиду дозою по 3,0 мг виявлена не була.

□ Активність АЛТ та АСТ знижувалась в групах отримання семаглутиду та ліраглутиду дозою по 3,0 мг протягом перших 28 тижнів участі в дослідженні в порівнянні з показниками до початку терапії. Після 28 тижня активність АЛТ та АСТ залишалась відносно стабільною, або знижувалась надалі протягом участі в дослідженні. Незначне зниження активності АЛТ було виявлене також і за сукупними даними груп плацебо; менше з тим, зниження було більш істотним в групах семаглутиду в порівнянні із показниками за сукупними даними при застосуванні плацебо, очевидна залежність від дози виявлена не була. Активність АСТ зберігалась доволі стабільною в період участі в дослідженні згідно із сукупними даними груп плацебо; тобто, на відміну від груп семаглутиду та ліраглутиду дозою по 3,0 мг, зниження не відбувалось.

□ Клінічно значущі зміни за результатами клінічних та біохімічних аналізів крові за період від до початку терапії до завершення участі в дослідженні у жодного добровольця з усіх терапевтичних груп виявлені не були.

□ У жодного з добровольців антитіла до семаглутиду в період участі в дослідженні виявлені не були, що підтверджує, що імуногенна відповідь не є проблемою.

□ При застосуванні семаглутиду по 0,3 мг F та семаглутиду по 0,4 мг F були отримані різні результати оцінки переносимості (частина B дослідження), частота ПР з боку ШКТ та ПР, що стали причиною передчасної відміни терапії, при отриманні семаглутиду по 0,3 мг F була

	<p>більшою в порівнянні з показниками при отриманні семаглутиду по 0,3 мг, та нижчою при отриманні семаглутиду по 0,4 мг F більшою в порівнянні з показниками при отриманні семаглутиду по 0,4 мг. Таким чином, однозначні висновки за даними, отриманими в частині Б дослідження, зробити неможливо.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><input type="checkbox"/> Семаглутид асоціювався зі зниженням маси тіла при збільшенні дози, за період від до початку терапії до тижня 52, з незначними коливаннями при отриманні семаглутиду дозами по 0,2 мг та 0,3 мг.</p> <p>o Зниження маси тіла було більшим при отриманні семаглутиду усіма дозами в порівнянні з показниками при отриманні плацебо, та при отриманні семаглутиду дозами <math>\geq 0,2</math> мг в порівнянні з показниками при отриманні ліраглутиду дозою по 3,0 мг.</p> <p>o Зниження маси тіла було більшим при отриманні семаглутиду зі збільшенням дози з інтервалом в два тижні в порівнянні з показниками при отриманні семаглутиду 0,4 мг зі збільшенням дози з інтервалом в чотири тижні, тоді як різниця, зумовлена режимом збільшення дози, при отриманні семаглутиду по 0,3 мг, виявлена не була.</p> <p>o Кількість добровольців, що досягли зниження маси тіла на <math>\geq 5\%</math> та <math>\geq 10\%</math> станом на 52 тиждень, збільшувалась зі збільшенням дози семаглутиду. Ймовірність відповіді, зниження маси тіла, була вірогідно більшою при отриманні семаглутиду усіма дозами (відповідь, зниження маси тіла на <math>\geq 5\%</math>) чи дозами <math>&gt; 0,1</math> мг (відповідь, зниження маси тіла на <math>\geq 10\%</math>) в порівнянні з показниками при отриманні плацебо, та при отриманні дозами <math>\geq 0,3</math> мг (відповідь, зниження маси тіла на <math>\geq 5\%</math> та <math>\geq 10\%</math>) в порівнянні з показниками при отриманні ліраглутиду дозою по 3,0 мг. Прогностичні фактори наявності відповіді, зниження маси тіла на <math>\geq 5\%</math> станом на 52 тиждень, зниження маси тіла на ранньому етапі, як представляється, є залежними від дози, та були вищими за даними щодо зміни маси тіла, отриманими через 20 тижнів, в порівнянні з показниками, визначеними за даними, отриманими через 16 чи 12 тижнів.</p> <p>o Зниження маси тіла супроводжувалось позитивною зміною окружності талії та параметрів, пов'язаних з метаболізмом глюкози, факторами ризику для серцево-судинної системи, та оцінками результатів, наданими добровольцями.</p> <p><input type="checkbox"/> Нові дані з безпеки семаглутиду виявлені не були, профілі переносимості та безпеки, в цілому, відповідали попереднім показникам при застосуванні препаратів класу агоністів ГПП-1Р, Частота ПР, ПР з боку ШКТ, ПР, що стали причиною скасування подальшої терапії, порушень з боку жовчного міхура збільшувалась зі збільшенням доз семаглутиду. Частота ПР з боку ШКТ та ПР, що стали причиною скасування подальшої терапії, була більшою в групі отримання семаглутиду по 0,4 мг, в порівнянні з показниками в групі отримання ліраглутиду дозою по 3,0 мг, інша важлива різниця з показниками в групі отримання ліраглутиду дозою по 3,0 мг виявлена не була.</p> <p><input type="checkbox"/> Щодо переносимості швидких схем підвищення дози (частина Б дослідження), при підвищенні дози семаглутиду до 0,3 мг F та семаглутиду до 0,4 мг F були отримані різні результати, частота ПР з боку ШКТ та ПР, що стали причиною передчасної відміни терапії, при отриманні семаглутиду по 0,3 мг F була більшою в порівнянні з показниками при отриманні семаглутиду по 0,3 мг, та нижчою при отриманні семаглутиду по 0,4 мг F більшою в порівнянні з показниками при отриманні</p>

	семаглутиду по 0,4 мг. Таким чином, однозначні висновки за даними, отриманими в частині Б дослідження, зробити неможливо.
--	---

Заявник  
(власник реєстраційного посвідчення)



Генеральний директор

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 №21**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ефективність та безпека семаглутиду, по 2,4 мг, один раз на тиждень, для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням. Пошукове дослідження для оцінки того, наскільки семаглутид допомагає добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням (КРОК 1).  NN9536-4373 (КРОК 1)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 04 червня 2018 Дата первинного завершення: 30 березня 2020 Дата глобального завершення: 19 квітня 2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Бельгія, Болгарія, Канада, Данія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Індія, Японія, Мексика, Польща, Російська Федерація, Тайвань, Великобританія, Сполучені Штати.
9. Кількість досліджуваних	В цілому, було заплановано рандомізувати 1950 добровольців; був проведений скринінг 2303 добровольців, 1961 були рандомізовані та отримували препарати. В цілому, 94,5 % завершили участь в дослідженні (Таблиця 1). Таблиця 1. Розподіл добровольців – усі добровольці

	Сема N (%)	Плацебо N (%)	В цілому
Проведений скринінг			2303
Відсіяні за результатами скринінгу			305
Відсторонені до рандомізації			37
Рандомізовані	1306 (100)	655 (100)	1961 (100)
Рандомізовані з порушенням критеріїв включення чи не включення та/або рандомізації	17 (1,3)	9 (1,4)	26 (1,3)
Отримували препарат	1306 (100)	655 (100)	1961 (100)
Набори даних для аналізу			
Повний набір даних для аналізу	1306 (100)	655 (100)	1961 (100)
Набір даних для аналізу безпеки	1306 (100)	655 (100)	1961 (100)
Завершили терапію			
Отримували терапію до тижня 68 (завершили терапію)	1083 (82,9)	508 (77,6)	1591 (81,1)
Завершили терапію після принаймні однієї тимчасової перерви терапії	119 (9,1)	58 (8,9)	177 (9,0)
Здійснили візит після завершення терапії без попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	1080 (82,7)	506 (77,3)	1586 (80,9)
Подальше отримання досліджуваного препарату скасоване	223 (17,1)	147 (22,4)	370 (18,9)
Первинна причина скасування досліджуваного препарату			
Побічні реакції	91 (7,0)	21 (3,2)	112 (5,7)
Порушення протоколу	3 (0,2)	5 (0,8)	8 (0,4)
Рандомізовані з порушенням критерію не включення та/або критерію рандомізації	2 (0,2)	2 (0,3)	4 (0,2)
Планування вагітності	0	1 (0,2)	1 (<0,1)
Інше	1 (<0,1)	2 (0,3)	3 (0,2)
Вагітність	7 (0,5)	3 (0,5)	10 (0,5)
Відсутність ефективності	1 (<0,1)	16 (2,4)	17 (0,9)
За рішенням дослідника	4 (0,3)	1 (0,2)	5 (0,3)
Виникнення проблеми безпеки за оцінкою, наданою дослідником	15 (1,1)	0	15 (0,8)
Відкликання поінформованої згоди	9 (0,7)	10 (1,5)	19 (1,0)
Втрачений контакт для подальшого спостереження	26 (2,0)	25 (3,8)	51 (2,6)
Інші причини	67 (5,1)	66 (10,1)	133 (6,8)
Здійснили візит після завершення терапії після попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	161 (12,3)	95 (14,5)	256 (13,1)
Завершили участь в дослідженні			
Здійснили візит після завершення участі в дослідженні (завершили участь в дослідженні)	1240 (94,9)	609 (93,0)	1849 (94,3)
Здійснили візит після завершення участі в дослідженні без попереднього скасування досліджуваного препарату	1072 (82,1)	506 (77,3)	1578 (80,5)
Відсторонені від подальшої участі в дослідженні	66 (5,1)	46 (7,0)	112 (5,7)
Первинна причина відсторонення від подальшої участі в дослідженні			
За бажанням добровольця	26 (2,0)	17 (2,6)	43 (2,2)
Втрачений контакт для подальшого спостереження	39 (3,0)	28 (4,3)	67 (3,4)
Смерть	1 (<0,1)	1 (0,2)	2 (0,1)
Відсторонені від подальшої участі в	43 (3,3)	35 (5,3)	78 (4,0)

	<p>дослідженні до 68 тижня</p> <table border="1" data-bbox="475 152 1453 280"> <tr> <td data-bbox="475 152 959 280">Відсторонені від подальшої участі в дослідженні без попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату</td> <td data-bbox="959 152 1134 280">3 (0,2)</td> <td data-bbox="1134 152 1310 280">4 (0,6)</td> <td data-bbox="1310 152 1453 280">7 (0,4)</td> </tr> </table> <p>N: кількість добровольців, %: відсоток від рандомізованих добровольців.  Часові точки класифікували, як точки в період терапії, якщо досліджуваний препарат був отриманий, незалежно від дози, в період попередніх 14 днів. «Скасування подальшого отримання досліджуваного препарату» означає, що доброволець припинив введення досліджуваного препарату та не відновив його введення, отже, не може бути класифікований як такий, що «отримував препарат» в період завершення терапії (тиждень 68). Тимчасове припинення – пропуск введення щонайменше двох доз досліджуваного препарату поспіль та відновлення подальшого введення до завершення терапії (тиждень 68). Вказані лише причини скасування досліджуваного препарату чи відсторонення від подальшої участі в дослідженні, фактично зареєстровані принаймні для одного добровольця.</p>	Відсторонені від подальшої участі в дослідженні без попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	3 (0,2)	4 (0,6)	7 (0,4)
Відсторонені від подальшої участі в дослідженні без попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	3 (0,2)	4 (0,6)	7 (0,4)		
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><b>Первинна задача:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння впливу п/ш введення семаглутиду, дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, на масу тіла добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням.</p> <p><b>Вторинні задачі:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння впливу семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням, на наступні параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Фактори ризику для серцево-судинної системи</li> <li><input type="checkbox"/> Оцінка клінічних результатів (COAs)</li> <li><input type="checkbox"/> Метаболізм глюкози</li> <li><input type="checkbox"/> Інші фактори, пов'язані з масою тіла</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Порівняння безпеки та переносимості семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням</p> <p><b>Оцінювані величини</b></p> <p>Кінцеві параметри, пов'язані з ефективністю, оцінювали за двома заздалегідь визначеними оцінюваними величинами (стратегія терапії та гіпотетична оцінювана величина), призначеними для розгляду задач дослідження за двома аспектами впливу семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг.</p> <p><b>Первинна оцінювана величина (оцінювана величина стратегія терапії)</b></p> <p>Ця оцінювана величина призначена для кількісного визначення середнього впливу семаглутиду, в порівнянні з плацебо, через 68 тижнів, при застосуванні в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, на усіх рандомізованих добровольців незалежно від дотримання ними рекомендованого терапевтичного режиму, а також незалежно від початку інших заходів проти ожиріння (лікарські препарати для зниження маси тіла чи бариатрична хірургія).</p> <p><b>Вторинна оцінювана величина (гіпотетична оцінювана величина)</b></p> <p>Ця оцінювана величина призначена для кількісного визначення середнього впливу семаглутиду, в порівнянні з плацебо, через 68 тижнів, при застосуванні в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, на усіх рандомізованих добровольців, які</p>				

	дотримувались рекомендованого терапевтичного режиму відповідно до рандомізації, та без початку інших заходів проти ожиріння (лікарські препарати для зниження маси тіла чи бариатрична хірургія).
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Було проведено багатоцентрове, міжнародне дослідження тривалістю 68-тижнів, рандомізоване, подвійне сліпе, в двох групах, плацебо контрольоване в головний період, з 52-тижневим додатковим етапом, вільним від введення препарату. В цьому звіті клінічного дослідження наведені дані, отримані в головному етапі дослідження, результати, отримані за весь період дослідження для добровольців, які завершили участь в додатковому етапі, будуть наведені в іншому звіті.</p> <p>Для участі в головному етапі було заплановано рандомізувати 1950 добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням у співвідношенні 2 : 1 для отримання сліпої терапії із застосуванням семаглутиду при п/ш введенні дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, або плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності.</p> <p>Для зниження ризику виникнення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту був передбачений 16-тижневий період збільшення початкової дози протягом якого дозу збільшували поступово, один раз на тиждень, до досягнення підтримувальної дози, 2,4 мг. Надалі препарат вводили підтримувальною дозою, по 2,4 мг один раз на тиждень, протягом 52 тижнів, до тижня 68 (завершення терапії). З урахуванням тривалого періоду напіввиведення семаглутиду візит для подальшого обстеження (завершення участі в дослідженні) для оцінки безпеки був запланований через 7 тижнів після завершення терапії, для забезпечення повного виведення препарату та оцінки появи антитіл.</p>
12. Основні критерії включення	<p><input type="checkbox"/> Чоловіки чи жінки віком <math>\geq 18</math> років на час підписання документа про поінформовану згоду.</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) <math>\geq 30,0</math> кг/м<sup>2</sup> чи <math>\geq 27,0</math> кг/м<sup>2</sup> при наявності принаймні одного з наступних, зумовлених надлишковою масою тіла, порушень (лікування в зв'язку з якими доброволець отримує чи не отримує): гіпертензія, дисліпідемія, обструктивне апное уві сні чи серцево-судинне захворювання.</p> <p><input type="checkbox"/> Наявність в анамнезі принаймні однією невдалої спроби позбавитись зайвої ваги шляхом дотримання дієти (за оцінкою, наданою добровольцем).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид (код препарату: NNC0113-0217), вводили з використанням попередньо наповнених шприц-ручок PDS290 з 3 мл картриджами з вмістом 1,0 мг/мл чи 3,0 мг/мл семаглутиду (в залежності від рівня дози).</p> <p>Збільшення дози семаглутиду відбувалось протягом перших 16 тижнів після рандомізації, дозу збільшували з інтервалом чотири тижні (до дози 0,5, 1,0, 1,7 та 2,4 мг/тиждень) з метою досягнення підтримувальної дози, 2,4 мг, один раз на тиждень, через 16 тижнів. Якщо підтримувальна доза, 2,4 мг, була непереносимою для добровольця, можливо було введення нижчою дозою, по 1,7 мг семаглутиду один раз на тиждень.</p> <p>Інформація щодо номерів серій та терміну придатності семаглутиду наведена нижче:</p> <p>1,0 мг/мл (для введення дозами по 0,25 мг та 0,5 мг один раз на тиждень): HP50620 (18 квітня 2020).</p> <p>3,0 мг/мл (для введення дозами по 1,0 мг, 1,7 мг та 2,4 мг один раз на тиждень): HP50623 (13 вересня 2020), HP53043 (05 жовтня 2020).</p>
14. Препарат	Плацебо до семаглутиду вводили з використанням попередньо

порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	наповнених шприц-ручок PDS290 з 3 мл картриджами з вмістом плацебо до семаглутиду. Режим збільшення дози плацебо до семаглутиду був таким саме, як і семаглутиду. Номери партій та термін придатності плацебо до семаглутиду (для введення дозами по 0,25 мг, 0,5 мг, 1,0 мг, 1,7 мг та 2,4 мг один раз на тиждень): HP50657 (30 жовтня 2020), HP51152 (30 жовтня 2020), HP53677 (06 червня 2021).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Первинні кінцеві параметри</b></p> <p><input type="checkbox"/> Зміна маси тіла (%) за період від до початку терапії, тиждень 0, до тижня 68.</p> <p><input type="checkbox"/> Пацієнти, які через 68 тижнів досягли (так/ні) зниження маси тіла на <math>\geq 5\%</math> в порівнянні з показником до початку терапії, в тиждень 0.</p> <p><b>Підтверджувальні вторинні кінцеві параметри</b></p> <p><input type="checkbox"/> Пацієнти, які через 68 тижнів досягли (так/ні):</p> <p><input type="checkbox"/> Зниження маси тіла на <math>\geq 10\%</math> в порівнянні з показником до початку терапії, в тиждень 0.</p> <p><input type="checkbox"/> Зниження маси тіла на <math>\geq 15\%</math> в порівнянні з показником до початку терапії, в тиждень 0.</p> <p><input type="checkbox"/> Зміна за період від до початку терапії, тиждень 0, до тижня 68, окружності талії, систолічного артеріального тиску, оцінки фізичного функціонування (оцінка з короткою формою 36 [SF-36]) та оцінка за розділом фізичних функцій (5 пунктів) анкети «Якість життя – Lite версія для клінічних досліджень» [IWQoL-Lite-CT]).</p> <p><b>Допоміжні вторинні кінцеві параметри ефективності:</b> зміна за період від до початку терапії, тиждень 0, до тижня 68 маси тіла (кг), ІМТ, вмісту HbA<sub>1c</sub>, глюкози в плазмі крові натще, інсуліну в сироватці крові натще, діастолічного артеріального тиску, вмісту ліпідів, С-реактивного білку (СРБ), активності інгібітора 1 активатора плазміногену (ПАІ-1), вмісту розчинних рецепторів лептину, лептину, оцінки за анкетною SF-36, анкетною IWQoL-Lite-CT, склад тіла (оцінка методом DEXA [Подвійна енергетична рентгенівська денситометрія], підгрупа добровольців), відповідність визначенню наявності відповіді за оцінкою фізичного функціонування за анкетною SF-36 та відповідність визначенню наявності відповіді за оцінкою за розділом фізичних функцій (5 пунктів) анкети IWQoL-Lite-CT.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<b>Допоміжні вторинні кінцеві параметри безпеки:</b> кількість побічних реакцій в період терапії (ПР в період терапії), та кількість серйозних побічних реакцій (ПРЯ) за період від до початку терапії, тиждень 0, до тижня 75, зміна за період від до початку терапії, тиждень 0, до тижня 68, частоти пульсу, вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну.
18. Статистичні методи	<b>Стисла інформація щодо розрахунку статистичної сили</b> Розрахунок об'єму вибірки, а отже, і статистичної сили, був в першу чергу спрямований на оцінку безпеки. Був проведений аналіз даних щодо переваги семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, за первинними та підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами, з дотриманням статистичної стратегії з фіксованою послідовністю. Згідно з цією стратегією аналіз даних за кінцевими параметрами здійснювали в заздалегідь визначеному ієрархічному порядку, з рівнем вірогідності 5%,

та пересувались до оцінки наступного кінцевого параметра лише після підтвердження статистично вірогідної переваги ( $p$ -рівень  $< 5\%$ ) за попереднім кінцевим параметром. Запланований об'єм вибірки становив 1950 добровольців (1300 в групі семаглутиду по 2,4 мг один раз на тиждень та 650 в групі плацебо), що забезпечувало ефективну статистичну силу (з мультиплікацією маргінальних значень)  $> 99\%$  за вісьмома кінцевими параметрами при проведенні процедури ієрархічного аналізу, з припущенням, що 20 % рандомізованих добровольців вибудуть з дослідження передчасно, і 60 % з цих добровольців здійснять візит для обстеження через 68 тижнів. Оскільки вибір об'єму вибірки ґрунтувався в першу чергу на безпеці, додаткові сценарії для припущень не розглядали, бо загальна статистична сила була достатньо високою.

#### **Набори даних для аналізу**

Були визначені наступні набори даних для аналізу:

Повний набір даних для аналізу складався з даних усіх рандомізованих добровольців згідно з принципом потреби в терапії.

Набір даних для аналізу безпеки складався з даних усіх рандомізованих добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.

Набір даних для аналізу результатів DEXA обстеження складався з даних підгрупи усіх добровольців, включених до повного набору даних для аналізу, яким DEXA обстеження було проведене до початку терапії, і результати DEXA обстеження мали прийнятну якість за оцінкою, наданою лабораторією візуальної діагностики.

Дані жодного з добровольців не були виключені з повного набору даних для аналізу та набору даних для аналізу безпеки.

#### **Періоди спостереження**

Були визначені два періоди спостереження для оцінки ефективності та безпеки:

*Період спостереження за час участі в дослідженні* був визначений, як безперервний інтервал від рандомізації до останнього контакту з дослідницьким центром.

Дані за період участі в дослідженні були використані для оцінки:

Ефективності – спостережені значення та оцінювана величина стратегія терапії.

Безпеки – випадки смерті та явища, для яких можливий тривалий латентний період до встановлення діагнозу.

*Період спостереження за час отримання терапії* був визначений, як інтервал від першого до останнього введення досліджуваного препарату плюс 2 – 7 тижнів періоду подальшого спостереження та за винятком періодів тимчасової перерви терапії, визначеної, як  $> 2$  чи  $> 7$  пропущених доз поспіль.

Дані за період терапії (+2 тижні) були використані для оцінки:

Ефективності – спостережені значення та гіпотетична оцінювана величина.

Безпеки – результати ЕКГ, лабораторних аналізів, лікарських обстежень та перевірки частоти пульсу.

Дані за період терапії (+ 7 тижнів) були використані для оцінки:

Безпеки – ПР та реакції, що підлягають оцінці.

#### **Кінцеві параметри та статистичний аналіз**

#### **Підтверджувальні кінцеві параметри**

### **Первинні кінцеві параметри**

Для розгляду первинної оцінюваної величини модель % зміни маси тіла була проаналізована методом лінійної регресії (ANCOVA, коваріаційний аналіз) % зміни маси тіла з урахуванням рандомізованої терапії в якості фактору, а маси тіла (кг) до початку терапії – в якості коваріати, тоді як аналіз моделі за кінцевим параметром наявність відповіді, 5 % зменшення маси тіла, був проведений методом логістичної регресії з урахуванням рандомізованої терапії в якості фактору та маси тіла (кг) до початку терапії – в якості коваріати. Для обох моделей були проведені тести для перевірки переваги семаглутиду по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо. Були використані усі наявні дані станом на 68 тиждень, дані, відсутні на 68 тиждень, були підставлені, і кінцеві параметри були розраховані за підставленими даними. Методика множинної підстановки (McEvoy) була використана для аналізу за первинною оцінюваною величиною, за первинними кінцевими параметрами. На додаток, був проведений аналіз чутливості для оцінки того, як впливають припущення щодо зміни маси тіла протягом періоду без оцінки маси тіла на розрахунок різниці при отриманні різних препаратів, семаглутиду по 2,4 мг та плацебо (з використанням методу множинної підстановки з «переносом до групи порівняння», разової підстановки за Саксом, аналізу з множинною підстановкою даних в зламні моменти чи змішаної моделі для багаторазових вимірювань [MMRM]). Щодо наявності відповіді, 5 % зменшення маси тіла, був проведений також і аналіз чутливості з урахуванням в моделі логістичної регресії добровольців, для яких були відсутні результати обстеження через 68 тижнів, як таких, у кого відповідь була відсутня.

Вторинну оцінювану величину, % зміну маси тіла, оцінювали з використанням моделі MMRM для оцінки ефективності. Модель MMRM для оцінки ефективності була «припасована» з використанням значення % зміни маси тіла та тих саме факторів та коваріати, як і при проведенні первинного аналізу, з гніздуванням за візитом. Була застосована неструктурована матриця коваріації для вимірювань, отриманих для одного добровольця, з припущенням, що вимірювання для різних добровольців були незалежними. Вторинну оцінювану величину, наявність відповіді, 5 % зменшення маси тіла, розглядали з використанням такої ж моделі MMRM для оцінки ефективності, відмінність полягала в тому, що маса тіла (кг) була врахована в моделі, як змінна відповіді. Для добровольців, для яких були відсутні дані щодо маси тіла через 68 тижнів, індивідуальні значення маси тіла прогнозували за моделлю MMRM, та класифікували кожного добровольця, як такого, у кого відповідь, 5 % зменшення маси тіла, наявна чи відсутня. Така класифікація була надалі проаналізована з використанням моделі логістичної регресії з урахуванням рандомізованої терапії в якості фактору, а маси тіла (кг) в якості коваріати.

### **Підтверджувальні вторинні кінцеві параметри**

Для оцінки первинної оцінюваної величини був проведений аналіз даних за усіма підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами з використанням такої ж методики підстановки, як і для аналізу за первинними кінцевими параметрами, замість значення маси тіла використовували значення за відповідним кінцевим параметром. Статистичною моделлю для аналізу тривалих даних за кінцевим параметром була модель ANCOVA з такими саме фактором та

коваріацією, як і при аналізі за первинним кінцевим параметром, % зміна маси тіла, лише замість значення маси тіла до початку терапії враховували значення до початку терапії за відповідними кінцевим параметром. Статистичною моделлю для аналізу даних за кінцевими параметрами, наявності відповіді за зменшенням маси тіла, була модель логістичної регресії з урахуванням таких саме фактору та коваріати, як і за первинним кінцевим параметром, наявність відповіді, зменшення маси тіла на 5 %. Дані за підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами, що стосуються первинної задачі, аналізували для розгляду вторинної оцінюваної величини, з використанням такої ж моделі MMRM для оцінки ефективності, що і для аналізу даних за первинними кінцевими параметрами.

#### Стратегія та гіпотези статистичної перевірки

При оцінці підтверджувальних кінцевих параметрів за оцінюваною величиною «стратегія терапії» первинний аналіз контролювали за множинністю вимірювань шляхом застосуванням стратегії ієрархічного статистичного тестування.

#### Допоміжні кінцеві параметри

Як правило, аналіз даних за допоміжними вторинними кінцевими параметрами аналізували для кожної оцінюваної величини. Дані за тривалими кінцевими параметрами та кінцевими параметрами, що стосувались наявності відповіді, аналізували в такий саме спосіб, як і за кінцевими параметрами % зміна маси тіла та наявність відповіді, 5 % зміна маси тіла, відповідно.

Дані за допоміжними вторинними кінцевими параметрами аналізували з використанням такої ж моделі MMRM, як і для оцінки ефективності. Дані щодо ПР в період участі в дослідженні, СПР, вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну підсумовували методами описової статистики.

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

Демографічні характеристики та характеристики до початку терапії усіх рандомізованих добровольців, включених до різних груп, були, в цілому, подібними.

Таблиця 2. Демографічні характеристики добровольців

	Сема, 2,4 мг, N (%)	Плацебо, N (%)	В цілому, N (%)
Кількість добровольців	1306	655	1961
Вік (років)			
N	1306 (100)	655 (100)	1961 (100)
18 – < 65	1198 (91,7)	607 (92,7)	1805 (92,0)
65 – < 75	99 (7,6)	46 (7,0)	145 (7,4)
75 – < 85	8 (0,6)	2 (0,3)	10 (0,5)
≥85	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
Стать			
N	1306 (100)	655 (100)	1961 (100)
Жінки	955 (73,1)	498 (76,0)	1453 (74,1)
Чоловіки	351 (26,9)	157 (24,0)	508 (25,9)
Країна проживання			
N	1306 (100)	655 (100)	1961 (100)
Канада	20 (8,8)	11 (11,1)	31 (9,5)
Німеччина	47 (20,6)	15 (15,2)	62 (19,0)
Великобританія	68 (29,8)	33 (33,3)	101 (30,9)
Японія	41 (18,0)	23 (23,2)	64 (19,6)
Сполучені Штати	52 (22,8)	17 (17,2)	69 (21,1)
Етнічна приналежність			
Не латиноамериканці	1306 (100)	655 (100)	1961 (100)

	Латиноамериканці	1118 (85,6)	551 (84,1)	1669 (85,1)
	Незастосовне	150 (11,5)	86 (13,1)	236 (12,0)
	Невідомо	38 (2,9)	17 (2,6)	55 (2,8)
	Расова приналежність	0	1 (0,2)	1 (<0,1)
	N			
	Білі	1306 (100)	655 (100)	1961 (100)
	Азійці	973 (74,5)	499 (76,2)	1472 (75,1)
	Чорношкірі чи афроамериканці	181 (13,9)	80 (12,2)	261 (13,3)
	Незастосовне	72 (5,5)	39 (6,0)	111 (5,7)
	Інші	38 (2,9)	17 (2,6)	55 (2,8)
	Американські індіанці чи автохтонні мешканці Аляски	25 (1,9)	8 (1,2)	33 (1,7)
	Автохтонні мешканці Гавайських та інших Тихоокеанських островів	17 (1,3)	10 (1,5)	27 (1,4)
	Інші	0	2 (0,3)	2 (0,1)
	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )			
	N	1306 (100)	655 (100)	1961 (100)
	<30	81 (6,2)	36 (5,5)	117 (6,0)
	30 – <35	436 (33,4)	207 (31,6)	643 (32,8)
	35 – <40	406 (31,1)	208 (31,8)	614 (31,3)
	≥ 40	383 (29,3)	204 (31,1)	587 (29,9)
	N: кількість добровольців, %: відсоток від кількості добровольців, Етнічна та расова приналежність зареєстрована, як «Незастосовне» у Франції.			
20. Результати ефективності	<p>В цьому дослідженні вплив семаглутиду, по 2,4 мг, при введенні один раз на тиждень, в якості додатку до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням, оцінювали в порівнянні з плацебо. Оцінювана величина «стратегія терапії» (принцип потреби в терапії) була первинною оцінюваною величиною, вона відображає ефект введення семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, включно з ефектами початку будь-якої іншої терапії в зв'язку з ожирінням, усім рандомізованим добровольцям без урахуванням передчасної відміни досліджуваного препарату. Гіпотетична оцінювана величина (принцип в період терапії) відображає вплив терапії на добровольців в період отримання досліджуваного препарату без урахування впливу іншої терапії в зв'язку з ожирінням. Підтверджувальна оцінка ґрунтувалась на оцінюваній величині «стратегія терапії». За період від до початку терапії до 68 тижня перевага семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, була підтверджена результатами заздалегідь визначеного статистичного ієрархічного аналізу з фіксованою послідовністю наступних первинних та підтверджувальних вторинних кінцевих параметрів:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. зміна маси тіла (%)</li> <li>2. досягнення зменшення маси тіла на ≥ 5 %</li> <li>3. досягнення зменшення маси тіла на ≥ 10 %</li> <li>4. досягнення зменшення маси тіла на ≥ 15 %</li> <li>5. зміна об'єму талії</li> <li>6. зміна систолічного артеріального тиску</li> <li>7. зміна оцінки фізичного функціонування за анкетною SF-36</li> <li>8. зміна оцінки фізичних функцій за анкетною IWQOL-Lite-CT</li> </ol> <p>Результати, разом з пов'язаними кінцевими параметрами, наведені нижче.</p> <p><b>Маса тіла</b></p> <p>Результати за кінцевими параметрами, пов'язаними з масою тіла, наведені в Таблиці 3, висновки підсумовані нижче.</p> <p><b>Первинний кінцевий параметр – зміна маси тіла (%) та зменшення</b></p>			

**маси тіла на  $\geq 5\%$  через 68 тижнів**

□ Перевага семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, за показниками зміни маси тіла (%), за період від до початку терапії до тижня 68, а також зменшення маси тіла на  $\geq 5\%$  через 68 тижнів, була підтверджена.

□ Цей висновок був підтверджений результатами заздалегідь визначеного аналізу чутливості.

Інші кінцеві параметри ефективності, пов'язані з масою тіла – підтверджувальні та підтримувальні вторинні кінцеві параметри.

Результати аналізу даних за пов'язаними з масою тіла вторинними кінцевими параметрами ефективності за період від до початку терапії до тижня 68 також були на користь семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо:

□ Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо була підтверджена кількістю добровольців, що досягли заздалегідь визначеного категорійного зменшення маси тіла на  $\geq 10\%$  та  $\geq 15\%$ .

□ Зменшення окружності талії було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо.

□ Середнє зменшення маси тіла (кг) було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо.

□ Середнє зниження ІМТ було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо.

□ Відповідно до зменшення маси тіла біомаркери контролю маси тіла, вміст лептину та розчинних рецепторів лептину, змінився, як і очікувалось, при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо.

Таблиця 3. Результати аналізу даних за кінцевими параметрами, пов'язаними з масою тіла – повний набір даних для аналізу

	Сема, 2,4 мг	Плацебо	
Кількість добровольців	1306	655	
Маса тіла до початку терапії (кг) – середнє (СВ) (1)	106.4(22.1)	106.2(21.5)	
<b>МАСА ТІЛА (%) – ПЕРВИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
Оцінювана величина «стратегія терапії» (2)			
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68	-14.85	-2.41	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ЕТД (% пунктів), (95 % ДІ), р-рівень		-12.44 [-13.37; 11.51]	<0.0001
Гіпотетична оцінювана величина (2)			
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68	-16.86	-2.44	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ЕТД (% пунктів), (95 % ДІ), р-рівень		-14.42 [-15.29; 13.55]	<0.0001
<b>ЗМЕНШЕННЯ МАСИ ТІЛА НА <math>\geq 5\%</math> – ПЕРВИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	86.4	31.5	
Оцінювана величина «стратегія терапії» (2)			
Ймовірність через 68 тижнів	5.03	0.45	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт шансів, (95 % ДІ), р-рівень		11.22[8.88;14.19]	<0.0001
Кількість добровольців (%) (1)	92.4	33.1	
Гіпотетична оцінювана величина (2)			
Ймовірність через 68 тижнів	14.43	0.39	

Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт шансів, (95 % ДІ), р-рівень		37.03[28.02;48.95]	<0.0001
<b>ОЦІНЮВАНА ВЕЛИЧИНА «СТРАТЕГІЯ ТЕРАПІЇ» – ВТОРИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
<b>ЗМЕНШЕННЯ МАСИ ТІЛА НА <math>\geq 10</math> % – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНИЙ ВТОРИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	69.1	12.0	
Ймовірність через 68 тижнів (2)	1.95	0.13	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт шансів, (95 % ДІ), р-рівень		14.68[11.08;19.44]	<0.0001
<b>ЗМЕНШЕННЯ МАСИ ТІЛА НА <math>\geq 15</math> % – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНИЙ ВТОРИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	50.5	4.9	
Ймовірність через 68 тижнів (2)	0.92	0.05	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт шансів, (95 % ДІ), р-рівень		19.26[12.89;28.76]	<0.0001
<b>ЗМЕНШЕННЯ ОКРУЖНОСТІ ТАЛІЇ – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНИЙ ВТОРИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
До початку терапії (см) – середнє (СВ) (1)	114.6(14.8)	114.8(14.4)	
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (см) (2)	-13.54	-4.13	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ЕТД (см), (95 % ДІ), р-рівень		-9.42[-10.30;-8.53]	<0.0001
<b>Маса тіла (кг) – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>			
До початку терапії (кг) – середнє (СВ) (1)	105.4[22.1]	105.2(21.5)	
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (кг) (2)	-15.33	-2.61	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ЕТД (кг), (95 % ДІ), р-рівень		-12.71[-13.68;-11.74]	<0.0001
<b>ІМТ (<math>\text{кг}/\text{м}^2</math>) – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>			
До початку терапії ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) – середнє (СВ) (1)	37.8(6.7)	38.0(6.5)	
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) (2)	-5.54	-0.92	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ЕТД ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), (95 % ДІ), р-рівень		-4.61[-4.96;-4.27]	<0.0001
<b>Лептин (нг/мл) – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>			
До початку терапії (нг/мл) – геометричне середнє (СВ) (1)	32.25(83.4)	33.52(87.4)	
Коефіцієнт співвідношення, порівняння з показником до початку терапії (2)	0.54	0.88	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення, (95 % ДІ), р-рівень		0.61[0.57;0.65]	<0.0001
<b>Розчинні рецептори лептину (нг/мл) – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>			
До початку терапії (нг/мл) – геометричне середнє (СВ) (1)	18.53(26.3)	18.58(26.3)	
Коефіцієнт співвідношення, порівняння з показником до початку терапії (2)	1.06	1.03	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення, (95 % ДІ), р-рівень		1.03[1.01;1.06]	<0.0001
(1) спостережені значення; (2) розраховані значення; ДІ: довірчий інтервал; ІМТ: індекс маси тіла; ЕТД: розрахована різниця при отриманні різних препаратів; сема: семаглутид; СВ: стандартне відхилення.			
<b>Склад тіла (дослідження в підгрупі) – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>			
Результати дослідження в підгрупі складу тіла наведені в Таблиці 4, а висновки підсумовані нижче			
□ За період від до початку терапії до тижня 68 було виявлене покращення на користь семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками			

в групі плацебо, за усіма розглянутими кінцевими параметрами складу тіла: загальна жирова маса тіла (кг та%), без жирова маса тіла (кг та%) та жирова маса у внутрішніх органах (кг та%).

□ Зумовлене отриманням семаглутиду, по 2,4 мг, зменшення маси тіла супроводжувалось більш значущим зменшенням жирової маси тіла, ніж без жирової маси тіла, що забезпечило покращення складу тіла.

Таблиця 4. Результати аналізу даних щодо складу тіла добровольців підгрупи – допоміжні кінцеві параметри – оцінювана величина стратегія терапії

	Сема, 2,4 мг	Плацебо	
Кількість добровольців	95	45	
Маса тіла до початку терапії (кг) = середнє (СВ) (1)	98.3(15.9)	98.7(12.1)	
<b>ДОПОМІЖНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ</b>			
<b>Загальна жирова маса тіла (кг)</b>			
До початку терапії (кг) – середнє (СВ) (1)	42.1 (10.1)	43.3(9.2)	
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	-8.36	-1.37	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів), (95 % ДІ), р-рівень		-6.99[-9.79;-4.19]	<.0001
<b>Загальна жирова маса тіла (%)</b>			
До початку терапії (%) – середнє (СВ) (1)	43.4(7.5)	44.6(8.1)	
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	-3.48	-0.19	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів), (95 % ДІ), р-рівень		-3.29[-4.94;-1.65]	<.0001
<b>Безжирова маса тіла (кг)</b>			
До початку терапії (кг) – середнє (СВ) (1)	52.4(11.6)	51.5(10.8)	
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	-5.26	-1.83	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів), (95 % ДІ), р-рівень		-3.43[-4.74;-2.13]	<.0001
<b>Безжирова маса тіла (%)</b>			
До початку терапії (%) – середнє (СВ) (1)	53.9(7.4)	52.7(7.7)	
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	3.04	0.09	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів), (95 % ДІ), р-рівень		2.94[1.40;4.49]	0..0002
<b>Жирова маса внутрішніх органів (%)</b>			
До початку терапії (%) – середнє (СВ) (1)	1.3(0.6)	1.5(0.7)	
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	-0.36	-0.10	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів), (95% ДІ), р-рівень		-0.27[-0.39;-0.15]	<.0001
<b>Жирова маса внутрішніх органів (%)</b>			
До початку терапії (%) – середнє (СВ) (1)	33.8(9.9)	36.3(12.3)	
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	-1.99	-0.01	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів), (95 % ДІ), р-рівень		-1.98[-3.69;-0.27]	0.0233

(1) спостережені значення; (2) розраховані значення; ДІ: довірчий інтервал; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів; сема: семаглутид; СВ: стандартне відхилення.

**Фактори ризику для серцево-судинної системи – підтверджувальні та допоміжні вторинні кінцеві параметри**

□ Зниження середнього артеріального тиску за період від до початку терапії до 68 тижня було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.

□ Введення семаглутиду по 2,4 мг забезпечило зниження діастолічного артеріального тиску за період від до початку терапії до 68 тижня, і це зниження було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.

□ За період від до початку терапії до 68 тижня, позитивний вплив на користь семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо був виявлений за вмістом усіх ліпідів в крові натще та біомаркерів, пов'язаних з ризиком для серцево-судинної системи (СРБ та активність ПАІ-1).

**Оцінки клінічних результатів – підтверджувальні та допоміжні вторинні кінцеві параметри**

□ За результатами опитування з використанням анкети SF-36v2 щодо зумовленої станом здоров'я якості життя та загального стану здоров'я було виявлене покращення при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо, як за підсумковими оцінками розділів, присвячених питанням фізичного та психічного здоров'я, так і за іншими розділами.

□ Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо за період від до початку терапії до 68 тижня була продемонстрована оцінками фізичного функціонування, анкета SF-36.

□ Кількість добровольців, що досягли зростання оцінки фізичного функціонування, анкета SF-36, щонайменше на 4,3-бали, була більшою при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.

□ За результатами опитування з використанням анкети IWQOL-Lite-CT, був виявлений вплив зміни маси тіла на фізичне та психосоціальне функціонування, спостерігали покращення при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо, за усіма композитними оцінками та за сукупною оцінкою.

□ Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо за період від до початку терапії до 68 тижня була продемонстрована оцінками фізичних функцій, анкета IWQOL-Lite-CT.

□ Кількість добровольців, що досягли зростання оцінки фізичного функціонування, анкета IWQOL-Lite-CT, щонайменше на 20 балів, була більшою при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.

**Метаболізм глюкози – допоміжні вторинні кінцеві параметри**

Результати аналізу даних за кінцевим параметром метаболізм глюкози наведені в Таблиці 8. За період від до початку терапії до 68 тижня, метаболізм глюкози (оцінка за вмістом HbA1c, глюкози в плазмі крові натще та інсуліну в сироватці крові натще) покращились при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.

Таблиця 8. Результати аналізу даних щодо метаболізму глюкози – допоміжні кінцеві параметри– оцінювана величина стратегія терапії

	Сема, 2,4 мг	Плацебо	
HbA1c (%)			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	5.7(0.3)	5.7(0.3)	
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	-0.45	-0.15	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів), (95% ДІ), р-рівень		-0.29[-0.32;-0.26]	<.0001
HbA1c (ммоль/моль)			

До початку терапії – середнє (СВ) (1)	38.9(3.4)	39.0(3.6)	
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	-4.89	-1.69	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів), (95 % ДІ), р-рівень		-3.20[-3.53;-2.87]	<..0001
FPG (ммоль/л)			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	5.3(0.6)	5.3(0.6)	
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	-0.46	-0.03	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів), (95 % ДІ), р-рівень		-0.44[-0.50;-0.37]	<..0001
FPG (мг/дл)			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	95.4(10.7)	94.7(10.5)	
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	-8.35	-0.48	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів), (95% ДІ), р-рівень		-7.87[-9.04;-6.70]	<..0001
Вміст інсуліну в сироватці крові натще (пмоль/л)			
До початку терапії – середнє (КВ) (1)	92.8(58.6)	92.5(61.2)	
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	0.74	0.93	
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів), (95% ДІ), р-рівень		0.79[0.74;0.83]	<..0001
(1) спостережені значення; (2) розраховані значення; ДІ: довірчий інтервал; КВ: коефіцієнт варіації; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів; сема: семаглутид; СВ: стандартне відхилення.			

## 21. Результати безпеки

Семаглутид по 2,4 мг при введенні один раз на тиждень, в якості додатку до низькокалорійної дієти та збільшеній фізичній активності, в цілому, добре переносився в цьому дослідженні, проведеному з включенням добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням. Профіль безпеки та переносимості семаглутиду по 2,4 мг відповідав очікуваному для агоністів рецепторів глікокагонподібного пептиду 1 (ГПП-1 РА).

### Оцінка ПР призвела до наступних висновків (Таблиця 9):

□ Загальна кількість добровольців з ПР при отриманні семаглутиду по 2,4 мг та плацебо (89,7 % в порівнянні з 86,4 %) була подібною, втім частота реакцій при отриманні семаглутиду (566,1 в порівнянні з 398,0 реакцій/100 PUE [пацієнто-років експозиції]), що було зумовлено, в першу чергу, ПР з боку шлунково-кишкового тракту.

□ Більша кількість добровольців зі СПР при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо (9,8 % в порівнянні з 6,4%), була зумовлена ПР за системою органів та класів «порушення з боку шлунково-кишкового тракту» (найчастіші терміни переважного вжитку [PTs]: блювання та біль в животі); «інфекції та паразитарні інвазії» (найчастіші терміни РТ: гастроентерит) та «порушення з боку гепатобіліарної системи» (найчастіші терміни РТ: холелітіаз).

□ Більша кількість добровольців, яким подальша терапія була скасована передчасно внаслідок ПР, при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо (7,0 % в порівнянні з 3,1 %), також була зумовлена ПР з боку шлунково-кишкового тракту.

□ По одному добровольцю з кожної терапевтичної групи померли в період участі в дослідженні, причини – раптова серцева смерть (в групі семаглутиду по 2,4 мг) та злоякісне захворювання (група плацебо), що відповідає < 0,1 % добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг та 0,2 % в групі плацебо.

Більшість ПР в обох терапевтичних групах була низького чи середнього ступеня тяжкості, результат – реакція минула. ПР з боку шлунково-кишкового тракту були частішими при отриманні семаглутиду по 2,4 мг ніж при отриманні плацебо (74,2 % в порівнянні з 47,9 % та 252,6 в порівнянні з 89,1 реакцій на 100 PUE):

Різниця була зумовлена нудотою, діареєю, блюванням, закрепом та болем в животі чи дискомфорфтними відчуттями різного роду.

Більшість ПР з боку шлунково-кишкового тракту були несерйозними, низького чи середнього ступеня тяжкості, результати були вказані, як реакція минула.

Частота ПР з боку шлунково-кишкового тракту була найбільшою протягом перших 20 тижнів терапії, після чого частота починала знижуватись.

Аналіз результатів за іншими параметрами безпеки показали, що:

Кількість добровольців з наступними реакціями була більшою при отриманні семаглутиду по 2,4 мг ніж при отриманні плацебо:

Порушення з боку жовчного міхура (2,6 % в порівнянні з 1,2 %), РТ холелітіаз (1,8 % в порівнянні з 0,6 %); менше з тим, лише невелика кількість добровольців, що отримували семаглутид, повідомила про ускладнення холелітіазу, такі, як гострий панкреатит (0,2 %), холецистит (0,3 %) та гострий холецистит (0,3 %)

Кількість добровольців з наступними реакціями була меншою при отриманні семаглутиду по 2,4 мг ніж при отриманні плацебо:

Порушення з боку серцево-судинної системи (8,2 % в порівнянні з 11,5 %), реакції з боку печінки (2,4 % в порівнянні з 3,1 %), реакції на ділянці ін'єкції (5,0 % в порівнянні з 6,7 %) та психічні розлади (9,5 % в порівнянні з 12,7 %).

Різниця при отриманні семаглутиду по 2,4 мг та плацебо була відсутня за частотою наступних реакцій:

Усі новоутворення (7,1 % в порівнянні з 7,5 %), злоякісні новоутворення (1,1 % в порівнянні з 1,1 %), гостра ниркова недостатність (0,2 % в порівнянні з 0,3 %), гіпоглікемія, класифікована, як ПР (0,6 % в порівнянні з 0,8 %), алергічні реакції (7,4 % в порівнянні з 8,2 %), рідкісні реакції (0,5 % в порівнянні з 0,8 %), помилки при застосуванні (1,1 % в порівнянні з 0,8 %), передозування (0,8 % в порівнянні з 0,8 %) та неправильне застосування чи зловживання лікарського препарату (0 % в порівнянні з 0,2 %)

ПР «підозра на перенесення збудника інфекції з досліджуваним лікарським препаратом» були відсутні.

Таблиця 9. Побічні реакції включно з проблемами особливого інтересу

	Сема, 2,4 мг		Плацебо	
	N (%) E R		N (%) E R	
Кількість добровольців	1306		635	
Пацієнто-років експозиції (PUE)	1706.1		829.6	
Пацієнто-років спостереження (PYO)	1856.4		918.5	
Побічні реакції (OT)	1171 (89.7)	9658	566 (86.4)	3302 398.0
	566.1			
Серйозні побічні реакції (OT)	128 (9.8)	164 9.6	42 (6.4)	53 6.4
Реакції з летальним наслідком (IT)	1 (0.1)	1 0.1	1 (0.2)	3 0.3
Ступінь тяжкості				
Високий (OT)	142 (10.9)	242 14.2	44 (6.7)	68 8.2

Середній (ОТ)	723 (55.4) 2612 153.1	311 (47.5) 863 104.0
Низький (ОТ)	1079 (82.6) 6804 398.8	507 (77.4) 2371 285.8
<b>Причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом</b>		
Ймовірний (ОТ)	571 (43.7) 2148 125.9	147 (22.4) 330 39.8
Можливий (ОТ)	726 (55.6) 2700 158.3	223 (34.0) 555 66.9
Малоймовірний (ОТ)	1052 (79.0) 4780 280.2	536 (81.8) 2409 290.4
Відсутній (ОТ)	24 (1.8) 30 1.8	7 (1.1) 8 1.0
<b>Відміна подальшої терапії (ОТ)</b>		
Небажані явища особливого інтересу	92 (7.0) 123 7.2	20 (3.1) 23 2.8
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ОТ)	969 (74.2) 4309 252.6	314 (47.9) 739 89.1
Порушення, пов'язані з жовчним міхуром (ОТ)	34 (2.6) 42 2.5	8 (1.2) 8 1.0
Гострий панкреатит (ОТ) #	3 (0.2) 3 0.2	0
Порушення з боку серцево-судинної системи (ІТ)	107 (8.2) 134 7.2	75 (11.5) 96 10.5
Усі новоутворення (ІТ)	93 (7.1) 112 6.0	49 (7.5) 56 6.1
Злоякісні новоутворення (ІТ)	14 (1.1) 14 0.8	7 (1.1) 7 0.8
Явища з боку печінки (ОТ)	31 (2.4) 37 2.2	20 (3.1) 24 2.9
Гостра ниркова недостатність (ОТ)	3 (0.2) 4 0.2	2 (0.3) 2 0.2
Гіпоглікемія (ОТ)	8 (0.6) 15 0.9	5 (0.8) 7 0.8
Реакції на ділянці ін'єкції (ОТ)	64 (5.0) 99 5.8	44 (6.7) 82 9.9
Алергічні реакції (ОТ)	96 (7.4) 108 6.3	54 (8.2) 63 7.6
Порушення з боку психічної системи (ОТ)	124 (9.5) 160 9.4	83 (12.7) 113 13.6
Рідкісні явища (ОТ)	7 (0.5) 7 0.4	5 (0.8) 6 0.7
Помилки при застосуванні препарату (ОТ)	15 (1.1) 15 0.9	5 (0.8) 6 0.7
Передозування (ОТ)	11 (0.8) 11 0.6	5 (0.8) 6 0.7
Неправильне застосування чи зловживання (ОТ)	0	1 (0.2) 1 0.1
Підозра на перенесення збудника інфекції з досліджуваним лікарським препаратом (ІТ)	0	0

#### **Клінічні лабораторні аналізи**

Введення семаглутиду по 2,4 мг призвело до збільшення вмісту ліпази та амілази в порівнянні з показниками при отриманні плацебо; коефіцієнт співвідношення, значення через 68 тижнів та значення до початку терапії становив:

Ліпаза: 1,41 (41 % зростання) в порівнянні з 0,97 (3 % зниження).

Амілаза: 1,14 (14 % зростання) в порівнянні з 1,03 (3 % зростання).

Зростання вмісту ліпази та амілази відбувалось протягом перших 20 тижнів участі в дослідженні, надалі зростання були відсутнім чи незначним.

Зростання вмісту амілази та ліпази є добре відомим при застосуванні інших ГПП-1Р. Механізм цього явища невідомий. За ризиком панкреатиту прогностичне значення ізольованого зростання вмісту ліпази та / або амілази є низьким, що було підтверджене також и даними цього дослідження.

Зміна вмісту кальцитоніну виявлена не була. Коефіцієнт співвідношення, значення через 68 тижнів та значення до початку терапії при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо становив: 0,99 (1 % зниження) в порівнянні з 0,95 (5 %

	<p>зниження).</p> <p><input type="checkbox"/> За результатами оцінки інших клінічних лабораторних параметрів проблеми безпеки виявлені не були.</p> <p><b>Головні показники життєдіяльності організму</b></p> <p><input type="checkbox"/> Введення семаглутиду по 2,4 мг призвело до збільшення частоти пульсу. Розрахована зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 68 тижнів становила 3,52 ударів/хв. при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з -0,74 ударів/хв. при отриманні плацебо, значення ETD становило 4,26 ударів/хв. [3,38; 5,15]<sub>95 % ДІ</sub>, базований на гіпотетичній оцінюваній величині.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>За результатами цього дослідження, проведеного з включенням добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, рандомізованих для отримання протягом 68 тижнів семаглутиду, по 2,4 мг, чи плацебо в якості додатку до низькокалорійної дієти та збільшенню фізичної активності, було зроблено наступні висновки:</p> <p><input type="checkbox"/> Ефективність семаглутиду по 2,4 мг перевищувала ефективність плацебо за показниками зниження маси тіла (-14,85 % в порівнянні з -2,41 %; ETD: -12,44 % [-13,37; -11,51]<sub>95% ДІ</sub>), включно з показником наявності відповіді, зниження маси тіла на 5, 10 та 15 %, зменшення окружності талії, зниження систолічного артеріального тиску, оцінками фізичного функціонування, анкета SF-36 та анкета IWQOL-Lite-CT.</p> <p><input type="checkbox"/> Покращення при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо також спостерігали за вмістом ліпідів, метаболізму глюкози, оцінками за іншими розділами анкет SF-36 та IWQOL-Lite-CT, та вмістом біомаркерів, пов'язаних з ризиками для серцево-судинної системи (СРБ та активність ПАІ-1).</p> <p><input type="checkbox"/> Асоційоване з отриманням семаглутиду по 2,4 мг зниження маси тіла супроводжувалось більшим зниженням жирової маси ніж без жирової маси, що забезпечило покращення складу тіла (% загальної жирової маси та жирової маси внутрішніх органів, % без жирової маси тіла).</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, семаглутид, по 2,4 мг, добре переносився, профіль безпеки та переносимості відповідав такому при застосуванні інших препаратів класу агоністів ГПП-1Р.</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)	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®		
2. Заявник	А/Т Ново Нордиск, Данія		
3. Виробник	А/Т Ново Нордиск		
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ефективність та безпека семаглутиду, по 2,4 мг, один раз на тиждень, для добровольців з надлишковою масою тіла та ожирінням. Назва в реєстрі clinicaltrials.gov: Пошукове дослідження для оцінки того, наскільки семаглутид допомагає добровольцям з надлишковою масою тіла та ожирінням (КРОК 1). NN9536-4373ext (КРОК 1)		
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а		
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 04 червня 2018 Дата первинного завершення: 30 березня 2020 Дата завершення дослідження: 19 квітня 2020 (головний етап), 05 березня 2021 (додатковий етап)		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Німеччина, Японія, Великобританія, Сполучені Штати.		
9. Кількість досліджуваних	В цілому, був проведений скринінг 336 добровольців, 333 були залучені до додаткового етапу дослідження. та отримували препарат. В цілому, 93,7 % завершили участь в дослідженні. Інформація щодо розподілу добровольців наведена в таблиці нижче.		
		Сема	Плацебо
			В цілому

	N (%)	N (%)	
Проведений скринінг для залучення до додаткового етапу	234	102	336
Відсіяні за результатами скринінгу для залучення до додаткового етапу	2	1	3
Залучені до додаткового етапу дослідження	232 (100)	101 (100)	333 (100)
Залучені до додаткового етапу дослідження з порушенням критерію включення	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Вибули з додаткового етапу дослідження до візиту 25 (тиждень 75)	3 (1,3)	2 (2,0)	5 (1,5)
Набори даних для аналізу			
Набір даних для аналізу даних додаткового етапу дослідження	228 (98,3)	99 (98,0)	327 (98,2)
Завершення додаткового етапу дослідження	216 (93,1)	96 (95,0)	312 (93,7)
Відсторонені від подальшої участі в додатковому етапі дослідження після візиту 25 (тиждень 75)	12 (5,2)	3 (3,0)	15 (4,5)
Первинна причина відсторонення від подальшої участі в дослідженні			
За бажанням добровольця	6 (2,6)	3 (3,0)	9 (2,7)
Втрачений контакт для подальшого спостереження	6 (2,6)	0	6 (1,8)
Смерть	0	0	0
<p>N: кількість добровольців, %: відсоток від кількості добровольців, залучених до додаткового етапу дослідження.  Добровольці, залучені до додаткового етапу дослідження, здійснювали візит 24, підписували документ про поінформовану згоду, проходили скринінгу для залучення до додаткового етапу дослідження. Розподіл до терапевтичних груп був таким саме, як на головному етапі дослідження.</p>			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінка зміни маси тіла, факторів ризику для серцево-судинної системи та метаболізму глюкози у добровольців з підгрупи, які завершили терапію із застосуванням семаглутиду, цільовою дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, або плацебо до семаглутиду, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, з подальшим етапом, вільним від терапії.  2. Оцінка сталості ефекту терапії із застосуванням семаглутиду в порівнянні з результатами при застосуванні плацебо до семаглутиду після 68 тижнів, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, порівняння показників для загальної популяції головного етапу дослідження та суб-популяції добровольців, які завершили терапію із застосуванням семаглутиду, цільовою дозою по 2,4 мг, та були залучені до додаткового етапу дослідження.</p>		
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Було проведене багатоцентрове, міжнародне дослідження тривалістю 68-тижнів, рандомізоване, подвійне сліпе, в двох групах, плацебо контрольоване в головний період, з 52-тижневим додатковим етапом. Пів час головного етапу добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням були рандомізовані для отримання або семаглутиду, п/ш, дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, або плацебо один раз на тиждень в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності. В цьому звіті наведена інформація щодо додаткового етапу дослідження, звіт про головний етап дослідження наведений окремо.</p>		

	<p>Додатковий етап дослідження полягав в 52-тижневому періоді, вільному від терапії, без структурованого втручання в спосіб життя підгрупи добровольців, що завершили участь в головному етапі дослідження, отримуючи семаглутид підтримувальною дозою по 2,4 мг або плацебо.</p> <p>Візит на 68 тижні розглядали, як перший візит додаткового етапу дослідження</p>
12. Основні критерії включення	<p>- Підписання документа про поінформовану згоду на участь в додатковому етапі дослідження до початку будь-яких заходів, передбачених на час додаткового етапу дослідження.</p> <p>- Отримували рандомізовану терапію до тижня 68, тобто, семаглутид дозою по 2,4 мг один раз на тиждень або плацебо до семаглутиду.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Семаглутид, 2,4 мг, п/ш 1 раз на тиждень.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо до семаглутиду.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Аналіз ефективності ґрунтувався на ExAS. Для додаткового етапу дослідження були визначені дві пошукові задачі.</p> <p>Перша пошукова задача полягала в оцінці змін за період від тижня 68 до 120 лише для підгрупи добровольців, які завершили терапію з отриманням семаглутиду підтримувальною дозою, по 2,4 мг, або плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, з подальшим періодом, вільним від терапії. Отримані результати підсумовані методами описової статистики.</p> <p>Друга пошукова задача полягала в оцінці сталості ефекту терапії із застосуванням семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з результатами при застосуванні плацебо після 68 тижнів, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, порівняння показників для загальної популяції головного етапу дослідження та суб-популяції добровольців, які завершили терапію із застосуванням семаглутиду, дозою по 2,4 мг, та були залучені до додаткового етапу дослідження.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, випадки смерті та інших серйозних побічних реакцій. Інші важливі побічні реакції, результати клінічних лабораторних аналізів, головні показники життєдіяльності організму та інші спостереження, пов'язані з безпекою.
18. Статистичні методи	<p><b>Набори даних для аналізу</b></p> <p>Були визначені наступні набори даних для аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повний набір даних для аналізу (FAS) складався з даних усіх рандомізованих добровольців згідно з принципом потреби в терапії.</li> <li>• Набір даних додаткового етапу дослідження (ExAS) складався з даних усіх добровольців, які відповідали критеріям включення до додаткового етапу дослідження, які дали поінформовану згоду на участь та здійснили принаймні один з наступних візитів (V) протягом додаткового етапу: V25ext, V26ext, V27ext чи V28ext.</li> </ul>

Добровольців, дані яких були включені до ExAS, враховували при проведенні оцінки, «як рандомізованих», за винятком оцінки даних щодо частоти пульсу (безпека), в якій вони були враховані як такі, «що отримали лікування».

#### Періоди спостереження

Були визначені наступні періоди спостереження:

- Період спостереження за час участі в дослідженні був визначений, як безперервний інтервал від рандомізації до останнього контакту з дослідницьким центром.

- Період спостереження за час участі в (головному етапі) дослідження з метою розрізнення періоду участі в дослідженні протягом головного етапу (до тижня 75) та періоду участі в дослідженні протягом додаткового етапу (до тижня 120). Визначений, як безперервний інтервал від дати рандомізації до дати першої з цих подій:

- дата останнього візиту до дослідницького центру

- дата візиту V25 (збігається з візитом V25ext).

- Період спостереження за час отримання терапії (із застосуванням досліджуваного препарату) був визначений, як інтервал від першого до останнього введення досліджуваного препарату (+ 14 днів) за винятком періодів тимчасового неотримання досліджуваного препарату, пропуску введення двох доз поспіль.

#### Статистичний аналіз

Наведені підсумки, за результатами описової статистики, за пошуковими кінцевими параметрами, дотичними до першої пошукової задачі, для оцінки за період з тижня 68 по тиждень 120.

За пошуковими кінцевими параметрами, дотичними до вторинної пошукової задачі, наведені підсумки, за результатами описової статистики, а також статистичного аналізу, наведені для оцінки зміни за період від до початку терапії (тиждень 0) до завершення терапії (тиждень 68).

Усі види аналізу є пошуковими за характером, значення р-рівня не скориговані за множинними вимірюваннями.

#### Аналіз змінних, пов'язаних з безпекою

Наведені дані щодо частоти пульсу, підсумовані методами описової статистики, для оцінки зміни за період від тижня 68 до тижня 120.

На додаток, дані щодо зміни за період від до початку терапії (тиждень 0) до завершення терапії (тиждень 68), підсумовані методами описової статистики та надані статистичному аналізу.

#### Зміни, внесені до запланованого аналізу

Була додана друга пошукова задача для оцінки сталості ефекту терапії для популяції головного та додаткового етапів дослідження.

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

Демографічні характеристики та характеристики до початку терапії добровольців усіх груп наведені нижче.

	Сема, 2,4 мг, N (%)	Плацебо, N (%)	В цілому, N (%)
Кількість добровольців	228	99	327
Вік (років)			
N	228 (100)	99 (100)	327 (100)
18 – < 65	205 (89,9)	92 (92,9)	297 (90,8)
65 – < 75	22 (9,6)	7 (7,1)	29 (8,9)
75 – < 85	1 (0,4)	0	1 (0,3)
≥85	0	0	0

	Стать			
	N	228 (100)	99 (100)	327 (100)
	Жінки	152 (66,7)	67 (67,7)	219 (67,0)
	Чоловіки	76 (33,3)	32 (32,3)	108 (33,0)
	Країна проживання			
	N	228 (100)	99 (100)	327 (100)
	Канада	20 (8,8)	11 (11,1)	31 (9,5)
	Німеччина	47 (20,6)	15 (15,2)	62 (19,0)
	Великобританія	68 (29,8)	33 (33,3)	101 (30,9)
	Японія	41 (18,0)	23 (23,2)	64 (19,6)
	Сполучені Штати	52 (22,8)	17 (17,2)	69 (21,1)
	Етнічна приналежність			
	N	228 (100)	99 (100)	327 (100)
	Не латиноамериканці	224 (98,2)	97 (98,0)	321 (98,2)
	Латиноамериканці	4 (1,8)	1 (1,0)	5 (1,5)
	Незастосовне	0	0	0
	Невідомо	0	1 (1,0)	1 (0,3)
	Расова приналежність			
	N	228 (100)	99 (100)	327 (100)
	Білі	174 (76,3)	74 (74,7)	248 (75,8)
	Азіати	43 (18,9)	23 (23,2)	66 (20,2)
	Чорношкірі чи афроамериканці	9 (3,9)	1 (1,0)	10 (3,1)
	Інші	2 (0,9)	1 (1,0)	3 (0,9)
	Американські індіанці чи автохтонні мешканці Аляски	0	0	0
	Автохтонні мешканці Гавайських та інших Тихоокеанських островів	0	0	0
	Незастосовне	0	0	0
	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )			
	N	228 (100)	99 (100)	327 (100)
	<30	18 (7,9)	12 (12,1)	30 (9,2)
	30 – <35	81 (35,5)	30 (30,3)	111 (33,9)
	35 – <40	64 (28,1)	31 (31,3)	95 (29,1)
	≥ 40	65 (28,5)	26 (26,3)	91 (27,8)
	N: кількість добровольців, %: відсоток від кількості добровольців, ІМТ: індекс маси тіла			
	До підсумку були включені наявні дані останнього спостереження, відповідні вимогам, отримані до візиту для рандомізації або під час цього візиту. Терапевтичні групи, як в головному етапі дослідження.			
20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Перша пошукова задача:</li> <li>• Збільшення маси тіла відбувалось у добровольців обох терапевтичних груп за період від тижня 68 до тижня 120. Середня зміна маси тіла за період від тижня 68 до тижня 120 становила 12,0 кг (14,8 %) і 2,0 кг (2,1 %) при отриманні семаглутиду дозою по 2,4 мг та плацебо, відповідно. Через 120 тижнів зменшення маси тіла добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг утримувалось на рівні 5,6 % в порівнянні з показниками до початку терапії, а в групі плацебо 0,1 %.</li> <li>• Середнє значення ІМТ зросло за період від тижня 68 до тижня 120 в обох групах. Спостережена середня зміна показників ІМТ за період від тижня 68 до тижня 120 становила 4,3 кг/м<sup>2</sup> та 0,7 кг/м<sup>2</sup> при отриманні семаглутиду дозою по 2,4 мг та плацебо, відповідно.</li> <li>• Щодо метаболізму глюкози та факторів ризику з боку серцево-судинної системи, покращення, досягнуті у групі отримання семаглутиду по 2,4 мг в період головного етапу дослідження, частково чи повністю зникло станом на тиждень 120; в цілому, показники в групі плацебо станом на 120 тиждень повернулись</li> </ul>			

	<p>приблизно до рівня до початку терапії.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Через 120 тижнів у добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг значення HbA<sub>1c</sub>, СРБ, холестерину ЛПВЩ, холестерину ЛПДНЩ та тригліцеридів були дещо кращими в порівнянні з показниками в групі плацебо, тоді як показники артеріального тиску, вмісту загального холестерину та холестерину ЛПНЩ були подібними у добровольців обох груп.</li> <li>Друга пошукова задача: <ul style="list-style-type: none"> <li>За період від до початку терапії до тижня 68, покращення на користь семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо було виявлене за показниками маси тіла, ІМТ та вмісту HbA<sub>1c</sub>: <ul style="list-style-type: none"> <li>Маса тіла: -17,30 % в порівнянні з -2,04 %; ETD: -15,26 [-17,27; -13,26]<sub>95% CI</sub></li> <li>ІМТ: -6,45 кг/м<sup>2</sup> в порівнянні з -0,79 кг/м<sup>2</sup>; ETD: -5,67 [-6,42; -4,91]<sub>95% CI</sub></li> <li>HbA<sub>1c</sub>: -0,51 %-пунктів в порівнянні з, -0,16 %-пунктів; ETD: -0,35 [-0,40; -0,29]<sub>95% CI</sub>.</li> </ul> </li> <li>За період від до початку терапії до тижня 68, покращення на користь семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо було виявлене за показниками артеріального тиску, вмісту ліпідів в крові та вмісту СРБ.</li> <li>Вплив 68-тижневої терапії із застосуванням семаглутиду по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, на масу тіла, метаболізм глюкози та фактори ризику з боку серцево-судинної системи був дещо більшим для суб-популяції добровольців в порівнянні із загальною популяцією дослідження.</li> </ul> </li> </ul>
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Повідомлення про СПР, пов'язані з досліджуванним препаратом чи участю в дослідженні, протягом додаткового етапу були відсутні.</li> <li>Два спонтанні повідомлення про ПР були отримані від двох добровольців з групи плацебо. Обидві ПР були несерйозними, низького ступеня тяжкості.</li> <li>За період від тижні 0 до тижня 68, частота пульсу зросла у добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг та залишалась стабільною у добровольців з групи плацебо. Станом на 75 тиждень частота пульсу відповідала такій до початку терапії у добровольців обох груп, і надалі дещо зросла ближче до 120 тижні. Розрахована зміна за період до початку терапії до тижня 68 становила 3,70 ударів/хв. у добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з -1,66 ударів/хв. у добровольців з групи плацебо, значення ETD становило 5,36 ударів/хв. [3,41; 7,30]<sub>95% ДІ</sub>.</li> <li>Неочікувані проблеми безпеки чи переносимості ідентифіковані не були.</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Перша пошукова задача: <ul style="list-style-type: none"> <li>Збільшення маси тіла відбувалось у добровольців обох терапевтичних груп; через 120 тижнів зменшення маси тіла добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг залишалось на клінічно значущому рівні, 5,6 % в порівнянні з показниками в групі плацебо 0,1 %.</li> <li>Щодо факторів ризику з боку серцево-судинної системи, покращення, досягнуте в групі семаглутиду по 2,4 мг протягом</li> </ul> </li> </ul>

	<p>головного етапу дослідження, через 120 тижнів зникли частково чи повністю в цілому, показники в групі плацебо станом на 120 тиждень повернулись приблизно до рівня до початку терапії.</p> <p>Через 120 тижнів у добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг значення HbA1c, СРБ, холестерину ЛПВЩ, холестерину ЛПДНЩ та тригліцеридів були дещо кращими в порівнянні з показниками в групі плацебо, тоді як показники артеріального тиску, вмісту загального холестерину та холестерину ЛПНЩ були подібними у добровольців обох груп.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Друга пошукова задача:</li> <li>• Вплив 68-тижневої терапії із застосуванням семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо, як додатку до низькокалорійної дієти та збільшенню фізичної активності, на масу тіла та кардіо-метаболічні фактори ризику був дещо більшим для суб-популяції додаткового етапу дослідження в порівнянні з популяцією дослідження в цілому, що відповідає критерію відбору для участі в додатковому етапі – добровольці, що завершили терапію.</li> <li>• Результати оцінки безпеки:</li> <li>• Повідомлення про СПР, пов'язані з досліджуванним препаратом чи участю в дослідженні, протягом додаткового етапу були відсутні.</li> <li>• Неочікувані проблеми безпеки чи переносимості ідентифіковані не були.</li> </ul>
--	--

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 №23**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордск
4. Проведені дослідження:	■ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ефективність та безпека семаглутиду, по 2,4 мг, один раз на тиждень, для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням та цукровим діабетом 2 типу. Пошукове дослідження для оцінки того, наскільки семаглутид допомагає добровольцям з цукровим діабетом 2 типу, що страждають від надлишкової маси тіла чи ожиріння (КРОК 2). NN9536-4374 (КРОК 2)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 04 червня 2018 Дата первинного завершення: 24 березня 2020 Дата глобального завершення: 01 травня 2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дослідження було проведене на базі 149 дослідницьких центрів в 12 країнах (скринінг та рандомізацію проводили в усіх дослідницьких центрах): <input type="checkbox"/> Аргентина: 5 дослідницьких центрів <input type="checkbox"/> Канада: 10 дослідницьких центрів <input type="checkbox"/> Німеччина: 9 дослідницьких центрів <input type="checkbox"/> Греція: 6 дослідницьких центрів <input type="checkbox"/> Індія: 18 дослідницьких центрів <input type="checkbox"/> Японія: 12 дослідницьких центрів

	<input type="checkbox"/> Російська Федерація: 9 дослідницьких центрів <input type="checkbox"/> Південна Африка: 6 дослідницьких центрів <input type="checkbox"/> Іспанія: 8 дослідницьких центрів <input type="checkbox"/> Об'єднані Арабські Емірати: 5 дослідницьких центрів <input type="checkbox"/> Великобританія: 10 дослідницьких центрів <input type="checkbox"/> Сполучені Штати: 51 дослідницький центр																																																																																																																																							
9. Кількість досліджуваних	<p>В цілому, було заплановано рандомізувати 1200 добровольців; був проведений скринінг 1595 добровольців, 1210 були рандомізовані та 1207 отримували препарат. В цілому, 96,2% завершили участь в дослідженні (Таблиця 1).</p> <p>Таблиця 1. Розподіл добровольців – усі добровольці</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Сема, 1,0 мг N (%)</th> <th>Сема, 2,4 мг N (%)</th> <th>Плацебо N (%)</th> <th>В цілому</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Проведений скринінг</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1595</td> </tr> <tr> <td>Відсіяні за результатами скринінгу</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>361</td> </tr> <tr> <td>Відсторонені до рандомізації</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Рандомізовані</td> <td>403 (100)</td> <td>404 (100)</td> <td>403 (100)</td> <td>1210 (100)</td> </tr> <tr> <td>Рандомізовані з порушенням критеріїв включення чи не включення та / або рандомізації</td> <td>21 (5,2)</td> <td>11 (2,7)</td> <td>17 (4,2)</td> <td>49 (4,0)</td> </tr> <tr> <td>Отримували препарат</td> <td>402 (99,8)</td> <td>403 (99,8)</td> <td>402 (99,8)</td> <td>1207 (99,8)</td> </tr> <tr> <td>Набори даних для аналізу</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Повний набір даних для аналізу</td> <td>403 (100)</td> <td>404 (100)</td> <td>403 (100)</td> <td>1210 (100)</td> </tr> <tr> <td>Набір даних для аналізу безпеки</td> <td>402 (99,8)</td> <td>403 (99,8)</td> <td>402 (99,8)</td> <td>1207 (99,8)</td> </tr> <tr> <td>Завершили терапію</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Отримували терапію до тижня 68 (завершили терапію)</td> <td>354 (87,8)</td> <td>357 (88,4)</td> <td>347 (86,1)</td> <td>1058 (87,4)</td> </tr> <tr> <td>Завершили після принаймні однієї тимчасової перерви терапії</td> <td>27 (6,7)</td> <td>34 (8,4)</td> <td>28 (6,9)</td> <td>89 (7,4)</td> </tr> <tr> <td>Подальше отримання досліджуваного препарату скасоване</td> <td>49 (12,2)</td> <td>47 (11,6)</td> <td>56 (13,9)</td> <td>152 (12,6)</td> </tr> <tr> <td>Первинна причина скасування подальшого отримання досліджуваного препарату</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Побічні реакції</td> <td>19 (4,7)</td> <td>26 (6,4)</td> <td>13 (3,2)</td> <td>58 (4,8)</td> </tr> <tr> <td>Порушення протоколу</td> <td>5 (1,2)</td> <td>1 (0,2)</td> <td>7 (1,7)</td> <td>13 (1,1)</td> </tr> <tr> <td>Рандомізовані з порушенням критерію не включення та/або критерію рандомізації</td> <td>5 (1,2)</td> <td>1 (0,2)</td> <td>5 (1,2)</td> <td>11 (0,9)</td> </tr> <tr> <td>Інше</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (0,5)</td> <td>2 (0,2)</td> </tr> <tr> <td>За рішенням дослідника</td> <td>2 (0,5)</td> <td>0</td> <td>1 (0,2)</td> <td>3 (0,2)</td> </tr> <tr> <td>Виникнення проблеми безпеки за оцінкою, наданою дослідником</td> <td>1 (0,2)</td> <td>1 (0,2)</td> <td>0</td> <td>2 (0,2)</td> </tr> <tr> <td>Відкликання поінформованої згоди</td> <td>5 (1,2)</td> <td>2 (0,5)</td> <td>7 (1,7)</td> <td>14 (1,2)</td> </tr> <tr> <td>Втрачений контакт для подальшого спостереження</td> <td>2 (0,5)</td> <td>5 (1,2)</td> <td>3 (0,7)</td> <td>10 (0,8)</td> </tr> <tr> <td>Інші причини</td> <td>15 (3,7)</td> <td>12 (3,0)</td> <td>25 (6,2)</td> <td>52 (4,3)</td> </tr> <tr> <td>Здійснили візит після завершення терапії після попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату</td> <td>37 (9,2)</td> <td>37 (9,2)</td> <td>42 (10,4)</td> <td>116 (9,6)</td> </tr> <tr> <td>Завершили участь в дослідженні</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Здійснили візит після завершення участі в дослідженні (завершили участь в дослідженні)</td> <td>390 (96,8)</td> <td>391 (96,8)</td> <td>383 (95,0)</td> <td>1164 (96,2)</td> </tr> </tbody> </table>		Сема, 1,0 мг N (%)	Сема, 2,4 мг N (%)	Плацебо N (%)	В цілому	Проведений скринінг				1595	Відсіяні за результатами скринінгу				361	Відсторонені до рандомізації				24	Рандомізовані	403 (100)	404 (100)	403 (100)	1210 (100)	Рандомізовані з порушенням критеріїв включення чи не включення та / або рандомізації	21 (5,2)	11 (2,7)	17 (4,2)	49 (4,0)	Отримували препарат	402 (99,8)	403 (99,8)	402 (99,8)	1207 (99,8)	Набори даних для аналізу					Повний набір даних для аналізу	403 (100)	404 (100)	403 (100)	1210 (100)	Набір даних для аналізу безпеки	402 (99,8)	403 (99,8)	402 (99,8)	1207 (99,8)	Завершили терапію					Отримували терапію до тижня 68 (завершили терапію)	354 (87,8)	357 (88,4)	347 (86,1)	1058 (87,4)	Завершили після принаймні однієї тимчасової перерви терапії	27 (6,7)	34 (8,4)	28 (6,9)	89 (7,4)	Подальше отримання досліджуваного препарату скасоване	49 (12,2)	47 (11,6)	56 (13,9)	152 (12,6)	Первинна причина скасування подальшого отримання досліджуваного препарату					Побічні реакції	19 (4,7)	26 (6,4)	13 (3,2)	58 (4,8)	Порушення протоколу	5 (1,2)	1 (0,2)	7 (1,7)	13 (1,1)	Рандомізовані з порушенням критерію не включення та/або критерію рандомізації	5 (1,2)	1 (0,2)	5 (1,2)	11 (0,9)	Інше	0	0	2 (0,5)	2 (0,2)	За рішенням дослідника	2 (0,5)	0	1 (0,2)	3 (0,2)	Виникнення проблеми безпеки за оцінкою, наданою дослідником	1 (0,2)	1 (0,2)	0	2 (0,2)	Відкликання поінформованої згоди	5 (1,2)	2 (0,5)	7 (1,7)	14 (1,2)	Втрачений контакт для подальшого спостереження	2 (0,5)	5 (1,2)	3 (0,7)	10 (0,8)	Інші причини	15 (3,7)	12 (3,0)	25 (6,2)	52 (4,3)	Здійснили візит після завершення терапії після попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	37 (9,2)	37 (9,2)	42 (10,4)	116 (9,6)	Завершили участь в дослідженні					Здійснили візит після завершення участі в дослідженні (завершили участь в дослідженні)	390 (96,8)	391 (96,8)	383 (95,0)	1164 (96,2)
	Сема, 1,0 мг N (%)	Сема, 2,4 мг N (%)	Плацебо N (%)	В цілому																																																																																																																																				
Проведений скринінг				1595																																																																																																																																				
Відсіяні за результатами скринінгу				361																																																																																																																																				
Відсторонені до рандомізації				24																																																																																																																																				
Рандомізовані	403 (100)	404 (100)	403 (100)	1210 (100)																																																																																																																																				
Рандомізовані з порушенням критеріїв включення чи не включення та / або рандомізації	21 (5,2)	11 (2,7)	17 (4,2)	49 (4,0)																																																																																																																																				
Отримували препарат	402 (99,8)	403 (99,8)	402 (99,8)	1207 (99,8)																																																																																																																																				
Набори даних для аналізу																																																																																																																																								
Повний набір даних для аналізу	403 (100)	404 (100)	403 (100)	1210 (100)																																																																																																																																				
Набір даних для аналізу безпеки	402 (99,8)	403 (99,8)	402 (99,8)	1207 (99,8)																																																																																																																																				
Завершили терапію																																																																																																																																								
Отримували терапію до тижня 68 (завершили терапію)	354 (87,8)	357 (88,4)	347 (86,1)	1058 (87,4)																																																																																																																																				
Завершили після принаймні однієї тимчасової перерви терапії	27 (6,7)	34 (8,4)	28 (6,9)	89 (7,4)																																																																																																																																				
Подальше отримання досліджуваного препарату скасоване	49 (12,2)	47 (11,6)	56 (13,9)	152 (12,6)																																																																																																																																				
Первинна причина скасування подальшого отримання досліджуваного препарату																																																																																																																																								
Побічні реакції	19 (4,7)	26 (6,4)	13 (3,2)	58 (4,8)																																																																																																																																				
Порушення протоколу	5 (1,2)	1 (0,2)	7 (1,7)	13 (1,1)																																																																																																																																				
Рандомізовані з порушенням критерію не включення та/або критерію рандомізації	5 (1,2)	1 (0,2)	5 (1,2)	11 (0,9)																																																																																																																																				
Інше	0	0	2 (0,5)	2 (0,2)																																																																																																																																				
За рішенням дослідника	2 (0,5)	0	1 (0,2)	3 (0,2)																																																																																																																																				
Виникнення проблеми безпеки за оцінкою, наданою дослідником	1 (0,2)	1 (0,2)	0	2 (0,2)																																																																																																																																				
Відкликання поінформованої згоди	5 (1,2)	2 (0,5)	7 (1,7)	14 (1,2)																																																																																																																																				
Втрачений контакт для подальшого спостереження	2 (0,5)	5 (1,2)	3 (0,7)	10 (0,8)																																																																																																																																				
Інші причини	15 (3,7)	12 (3,0)	25 (6,2)	52 (4,3)																																																																																																																																				
Здійснили візит після завершення терапії після попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	37 (9,2)	37 (9,2)	42 (10,4)	116 (9,6)																																																																																																																																				
Завершили участь в дослідженні																																																																																																																																								
Здійснили візит після завершення участі в дослідженні (завершили участь в дослідженні)	390 (96,8)	391 (96,8)	383 (95,0)	1164 (96,2)																																																																																																																																				

Здійснили візит після завершення участі в дослідженні та візит після завершення терапії без попереднього скасування досліджуваного препарату	354 (87,8)	356 (88,1)	344 (85,4)	1054 (87,1)
Відсторонені від подальшої участі в дослідженні	13 (3,2)	13 (3,2)	20 (5,0)	46 (3,8)
Первинна причина відсторонення від подальшої участі в дослідженні				
За бажанням добровольця	10 (2,5)	5 (1,2)	12 (3,0)	27 (2,2)
Втрачений контакт для подальшого спостереження	2 (0,5)	7 (1,7)	7 (1,7)	16 (1,3)
Смерть	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,2)
Відсторонені від подальшої участі в дослідженні до 68 тижня	12 (3,0)	11 (2,7)	15 (3,7)	38 (3,1)
Відсторонені від подальшої участі в дослідженні без попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	2 (0,5)	0	0	2 (0,2)
Розпочата інша терапія в зв'язку з ожирінням	7 (1,7)	4 (1,0)	13 (3,2)	

N: кількість добровольців, %: відсоток від рандомізованих добровольців.  
 Часові точки класифікували, як точки в період терапії, якщо досліджуваний препарат був отриманий, незалежно від дози, в період попередніх 14 днів. «Скасування подальшого отримання досліджуваного препарату» означає, що доброволець припинив введення досліджуваного препарату та не відновив його введення, отже, не може бути класифікований як такий, що «отримував препарат» в період завершення терапії (тиждень 68). Тимчасове припинення – пропуск введення щонайменше двох доз досліджуваного препарату поспіль та відновлення подальшого введення до завершення терапії (тиждень 68). Вказані лише причини скасування досліджуваного препарату чи відсторонення від подальшої участі в дослідженні, фактично зареєстровані принаймні для одного добровольця.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування

**Первинна задача:**

Порівняння впливу п/ш введення семаглутиду дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, на масу тіла добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням та Д2Т.

**Вторинні задачі:**

Порівняння впливу семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням та Д2Т, на наступні параметри:

- Фактори ризику для серцево-судинної системи
- Оцінка клінічних результатів (COAs)
- Глікемічний контроль

Порівняння впливу семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, та семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 1,0 мг, один раз на тиждень, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, добровольцям з надлишковою масою

	<p>тіла чи ожирінням та Д2Т, на наступні параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Маса тіла</li> <li><input type="checkbox"/> Фактори ризику для серцево-судинної системи</li> <li><input type="checkbox"/> Оцінка клінічних результатів (COAs)</li> <li><input type="checkbox"/> Глікемічний контроль</li> <li><input type="checkbox"/> Порівняння впливу семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 1,0 мг, один раз на тиждень, та плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням та Д2Т, та глікемічний контроль.</li> <li><input type="checkbox"/> Порівняння безпеки та переносимості семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням та Д2Т</li> </ul> <p><b>Оцінювані величини</b></p> <p>Кінцеві параметри, пов'язані з ефективністю, оцінювали за двома заздалегідь визначеними оцінюваними величинами (стратегія терапії та гіпотетична оцінювана величина), призначеними для розгляду задач дослідження за двома аспектами впливу семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг.</p> <p><b>Первинна оцінювана величина (оцінювана величина стратегія терапії)</b></p> <p>Ця оцінювана величина призначена для кількісного визначення середнього впливу семаглутиду, в порівнянні з плацебо, через 68 тижнів, при застосуванні в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, на усіх рандомізованих добровольців незалежно від дотримання рекомендованого терапевтичного режиму, а також незалежно від дотримання ними рекомендованого терапевтичного режиму та незалежно від початку іншої терапії в зв'язку з ожирінням (лікарські препарати для зниження маси тіла чи бариатрична хірургія).</p> <p><b>Вторинна оцінювана величина (гіпотетична оцінювана величина)</b></p> <p>Ця оцінювана величина призначена для кількісного визначення середнього впливу семаглутиду, в порівнянні з плацебо, через 68 тижнів, при застосуванні в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, на усіх рандомізованих добровольців, які дотримувались рекомендованого терапевтичного режиму відповідно до рандомізації, та без початку іншої терапії в зв'язку з ожирінням (лікарські препарати для зниження маси тіла чи бариатрична хірургія).</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Було проведено багаточентрове, міжнародне дослідження тривалістю 68-тижнів, рандомізоване, подвійне сліпе, з двома плацебо, в трьох групах, плацебо контрольоване в головний період, з 7-тижневим додатковим етапом подальшого спостереження, вільним від введення препарату.</p> <p>Було заплановано, що добровольці з Д2Т та надлишковою масою тіла чи ожирінням, отримуватимуть семаглутид, по 2,4 мг, один раз на тиждень, семаглутид, по 1,0 мг, один раз на тиждень, або плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності.</p>

	<p>Для зниження ризику побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту був передбачений період тривалістю вісім тижнів збільшення початкової дози для групи отримання семаглутиду дозою по 1,0 мг, та тривалістю 16 тижнів для групи отримання семаглутиду дозою по 2,4 мг.</p> <p>Надалі препарат вводили підтримувальною дозою, по 2,4 мг або 1,0 мг один раз на тиждень, протягом 60 тижнів, до тижня 68 (завершення терапії). З урахуванням тривалого періоду напіввиведення семаглутиду візит для подальшого обстеження (завершення участі в дослідженні) для оцінки безпеки був запланований через 7 тижнів після завершення терапії, для забезпечення повного виведення препарату та оцінки появи антитіл.</p> <p>В період участі в дослідженні добровольці могли змінювати протидіабетичні препарати.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p><input type="checkbox"/> Чоловіки чи жінки віком <math>\geq 18</math> років на час підписання документа про поінформовану згоду.</p> <p><input type="checkbox"/> ІМТ <math>\geq 27,0</math> кг/м<sup>2</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Наявність в анамнезі принаймні однією невдалої спроби позбутись зайвої ваги шляхом дотримання дієти (за оцінкою, наданою добровольцем)</p> <p><input type="checkbox"/> Д2Т діагностований за <math>&gt; 180</math> днів до дати скринінгу.</p> <p><input type="checkbox"/> Добровольці, лікування яких полягало в:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- дієти та фізичних вправах ізольовано чи в комбінації з метформіном, або препаратом сульфонілсечовини, або SGLT2i, або глітазоном, стабільною дозою, ізольовано, чи</li> <li>- отримання до трьох протидіабетичних препаратів (метформін, препарат сульфонілсечовини, SGLT2i або глітазон), відповідно до протоколу дослідницького центру.</li> </ul> <p>Був дозволений прийом будь-яких схвалених та зареєстрованих препаратів метформіну, сульфонілсечовини, SGLT2i чи глітазону або їхньої комбінації.</p> <p>Терапія із застосуванням препаратів для перорального прийому повинна була бути стабільною (один препарат чи одна комбінація, доза та частота прийому) протягом щонайменше 90 днів до скринінгу.</p> <p><input type="checkbox"/> Вміст HbA<sub>1c</sub> 7-10 % (53-86 ммоль/моль) (включно).</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Семаглутид (код препарату: NNC0113-0217), вводили з використанням попередньо наповнених шприц-ручок PDS290 з 3 мл картриджами з вмістом 1,0 мг/мл, 1,34 мг/мл чи 3,0 мг/мл (в залежності від рівня дози). Збільшення дози семаглутиду відбувалось протягом перших 16 тижнів після рандомізації в групі застосування семаглутиду дозою по 2,4 мг, або протягом перших вісьмох тижнів після рандомізації в групі застосування семаглутиду дозою по 1,0 мг, дозу збільшували з інтервалом чотири тижні (від 0,25 мг/тиждень до дози 0,5, 1,0, 1,7 та 2,4 мг/тиждень в групі застосування семаглутиду дозою по 2,4 мг, або до дози 0,5 та 1,0 мг/тиждень в групі застосування семаглутиду дозою по 1,0 мг) ) Якщо підтримувальна доза, 1,0 мг чи 2,4 мг, була непереносимою для добровольця, можливо було введення нижчою дозою.</p> <p>Інформація щодо номерів серій та терміну придатності семаглутиду наведена нижче:</p>

	<input type="checkbox"/> 1,0 мг/мл (для введення дозами по 0,25 мг та 0,5 мг один раз на тиждень): HP50620 (18-April-2020) <input type="checkbox"/> 1.34 мг/мл (для введення дозами по 0,25 мг, 0,5 мг та 1,0 мг один раз на тиждень): GV40056 (22 травня 2020), HP50863 (09 жовтня 2020) <input type="checkbox"/> 3,0 мг/мл (для введення дозами по 1,0 мг, 1,7 мг та 2,4 мг один раз на тиждень): HP50623 (13 вересня 2020), HP53043 (05 жовтня 2020), HP53045 (10 грудня 2020).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо до семаглутиду I (в 3 мл попередньо наповнених шприц-ручках PDS290) застосовували в якості плацебо до семаглутиду дозою по 2,4 мг, а плацебо до семаглутиду II (в 1,5 мл попередньо наповнених шприц-ручках PDS290) застосовували в якості плацебо до семаглутиду дозою по 1,0 мг. Для забезпечення маскування рівня дози семаглутиду був обраний дизайн з двома плацебо, усі добровольці отримували по дві ін'єкції на тиждень. Режим збільшення дози плацебо до семаглутиду I та плацебо до семаглутиду II був таким саме, як і семаглутиду.</p> <p>Номери серій та термін придатності плацебо до семаглутиду наведені нижче:</p> <input type="checkbox"/> плацебо до семаглутиду I (для введення дозами по 0,25 мг, 0,5 мг, 1,0 мг, 1,7 мг та 2,4 мг один раз на тиждень): HP50657 (30 жовтня 2020), HP51152 (30 жовтня 2020), HP53677 (06 червня 2021). <input type="checkbox"/> плацебо до семаглутиду II (для введення дозами по 0,25 мг, 0,5 мг та 1,0 мг один раз на тиждень): GV40076 (26 червня 2020), HP50986 (16 жовтня 2020), HP40009 (26 червня 2020).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Первинні кінцеві параметри</b></p> <input type="checkbox"/> Зміна маси тіла (%) за період від до початку терапії, тиждень 0, до тижня 68. <input type="checkbox"/> Добровольці, які через 68 тижнів досягли (так/ні) зниження маси тіла на $\geq 5\%$ в порівнянні з показником до початку терапії, в тиждень 0. <p><b>Підтверджувальні вторинні кінцеві параметри</b></p> <input type="checkbox"/> Добровольці, які через 68 тижнів досягли (так/ні): <input type="checkbox"/> Зниження маси тіла на $\geq 10\%$ в порівнянні з показником до початку терапії, в тиждень 0. <input type="checkbox"/> Зниження маси тіла на $\geq 15\%$ в порівнянні з показником до початку терапії, в тиждень 0. <input type="checkbox"/> Зміна за період від до початку терапії (тиждень 0) до тижня 68, окружності талії, вмісту HbA <sub>1c</sub> , систолічного артеріального тиску, оцінки фізичного функціонування (оцінка з короткою формою 36 [SF-36]) та оцінка за розділом фізичних функцій (5 пунктів) анкети «Якість життя – лайт версія для клінічних досліджень» [IWQoL-Lite-CT]) <p><b>Допоміжні вторинні кінцеві параметри ефективності:</b> зміна маси тіла (кг) за період від до початку терапії (тиждень 0) до тижня 68, ІМТ, вмісту HbA<sub>1c</sub> (при отриманні семаглутиду, п/ш, по 1,0 мг, один раз на тиждень, в порівнянні з плацебо) глюкози в плазмі крові натще, інсуліну в сироватці крові натще, діастолічного артеріального тиску, вмісту ліпідів, С-реактивного білку (СРБ), активності інгібітора 1 активатора плазміногену (ПАІ-1), оцінки за анкетною SF-36, анкетною IWQoL-Lite-CT. Добровольці, які досягли критерію «наявність відповіді» через 68 тижнів (так/ні) за параметрами: зменшення маси тіла на <math>\geq 20\%</math> в порівнянні з показниками до початку терапії, в тиждень 0, та вміст ,</p>

	<p>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 % (53 ммоль/моль), HbA<sub>1c</sub> ≤6,5 % (48 ммоль/моль), зменшення маси тіла на ≥10 % та вміст HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %, зменшення маси тіла на ≥15 % та вміст HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %, критерію «наявність відповіді» за оцінкою фізичного функціонування за анкетною SF-36 та критерію «наявність відповіді» за оцінкою за розділом фізичних функцій (5 пунктів) анкети IWQoL-Lite-CT.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Допоміжні вторинні кінцеві параметри безпеки: кількість побічних реакцій в період терапії (ПР в період терапії) за період від тижня 0 до тижня 75, кількість серйозних побічних реакцій (СПР) за період від до початку терапії, тиждень 0, до тижня 75, кількість в період терапії тяжких або підтверджених даними щодо вмісту глюкози в крові симптоматичних гіпоглікемічних епізодів за період від до початку терапії, тиждень 0, до тижня 75, та зміна за період від до початку терапії, тиждень 0, до тижня 68, частоти пульсу, вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><b>Стисла інформація щодо розрахунку статистичної сили</b>  Розрахунок об'єму вибірки, а отже, і статистичної сили, був в першу чергу спрямований на оцінку безпеки для цієї популяції. Був проведений аналіз даних щодо переваги семаглутиду, по 2,4 мг, (чи семаглутиду, по 1,0 мг) в порівнянні з плацебо, за первинними та підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами, з дотриманням статистичної стратегії з фіксованою послідовністю. Згідно з цією стратегією аналіз даних за кінцевими параметрами здійснювали в заздалегідь визначеному ієрархічному порядку, з рівнем вірогідності 5 %, та пересувались до оцінки наступного кінцевого параметра лише після підтвердження статистично вірогідної переваги (p-рівень &lt; 5 %) за попереднім кінцевим параметром. Запланований об'єм вибірки становив 1200 добровольців (по 400 в кожній з терапевтичних груп), що забезпечувало ефективну статистичну силу (з мультиплікацією маргінальних значень) 94 % за першими дев'ятьма кінцевими параметрами при проведенні процедури ієрархічного аналізу, з припущенням, що 20 % рандомізованих добровольців вибудуть з дослідження передчасно, і 60 % з цих добровольців здійснять візит для обстеження через 68 тижнів. Оскільки вибір об'єму вибірки ґрунтувався в першу чергу на безпеці, додаткові сценарії для припущень не розглядали, бо загальна статистична сила була достатньо високою.</p> <p><b>Набори даних для аналізу</b>  Були визначені наступні набори даних для аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Повний набір даних для аналізу складався з даних усіх рандомізованих добровольців згідно з принципом потреби в терапії.</li> <li><input type="checkbox"/> Набір даних для аналізу безпеки складався з даних усіх рандомізованих добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.</li> </ul> <p>Дані трьох добровольців були виключені з повного набору даних для аналізу та набору даних для аналізу безпеки, оскільки вони не отримували досліджуваній препарат.</p> <p><b>Періоди спостереження</b>  Були визначені два періоди спостереження для оцінки ефективності та безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Період спостереження за час участі в дослідженні був визначений, як</li> </ul>

безперервний інтервал від рандомізації до останнього контакту з дослідницьким центром. Дані за період участі в дослідженні були використані для оцінки:

Ефективності – спостережені значення та оцінювана величина стратегія терапії.

Безпеки – випадки смерті та реакції, для яких можливий тривалий латентний період до встановлення діагнозу.

*Період спостереження за час отримання терапії* був визначений, як інтервал від першого до останнього введення досліджуваного препарату плюс 2 – 7 тижнів періоду подальшого спостереження та за винятком періодів тимчасової перерви терапії, визначеної, як > 2 чи > 7 пропущених доз поспіль.

Дані за період терапії (+2 тижні) були використані для оцінки:

Ефективності – спостережені значення та гіпотетична оцінювана величина.

Безпеки – результати ЕКГ, лабораторних аналізів, лікарських обстежень та перевірки частоти пульсу.

Дані за період терапії (+ 7 тижнів) були використані для оцінки:

Безпеки – ПР та явища, що підлягають оцінці.

#### **Кінцеві параметри та статистичний аналіз**

##### **Підтверджувальні кінцеві параметри**

##### **Первинні кінцеві параметри**

Для розгляду первинної оцінюваної величини модель % зміни маси тіла була проаналізована методом лінійної регресії (ANCOVA, коваріаційний аналіз) % зміни маси тіла з урахуванням рандомізованої терапії та стратифікованої групи в якості фактору, а маси тіла (кг) до початку терапії – в якості коваріати, тоді як аналіз моделі за кінцевим параметром наявність відповіді, 5 % зменшення маси тіла, був проведений методом логістичної регресії з урахуванням рандомізованої терапії та стратифікованої групи в якості фактору, а маси тіла (кг) до початку терапії – в якості коваріати. Для обох моделей були проведені тести для перевірки переваги семаглутиду по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо. Були використані усі наявні дані станом на 68 тиждень, дані, відсутні на 68 тиждень, були підставлені, і кінцеві параметри були розраховані за підставленими даними. Методика множинної підстановки (McEvoy) була використана для аналізу за первинною оцінюваною величиною, за первинними кінцевими параметрами. На додаток, був проведений аналіз надійності оцінки різниці при отриманні різних препаратів, а саме, семаглутиду по 2,4 мг і плацебо та семаглутиду по 2,4 мг і семаглутиду по 1,0 мг (з використанням методу множинної підстановки з «переносом до групи порівняння», разової підстановки за Саксом, аналізу з множинною підстановкою даних в зламні моменти чи змішаної моделі для багаторазових вимірювань [MMRM]). Щодо наявності відповіді, 5 % зменшення маси тіла, був проведений також і аналіз чутливості з урахуванням в моделі логістичної регресії добровольців, для яких були відсутні результати обстеження через 68 тижнів, як таких, у кого відповідь була відсутня.

Вторинну оцінювану величину, % зміну маси тіла, оцінювали з використанням моделі MMRM для оцінки ефективності. Модель MMRM для оцінки ефективності була «припасована» з використанням

значення % зміни маси тіла та тих саме факторів та коваріати, як і при проведенні первинного аналізу, з гніздуванням за візитом. Була застосована неструктурована матриця коваріації для вимірювань, отриманих для одного добровольця, з припущенням, що вимірювання для різних добровольців були незалежними. Вторинну оцінювану величину, наявність відповіді, 5 % зменшення маси тіла, розглядали з використанням такої ж моделі MMRM для оцінки ефективності, відмінність полягала в тому, що маса тіла (кг) була врахована в моделі, як змінна відповіді. Для добровольців, для яких були відсутні дані щодо маси тіла через 68 тижнів, індивідуальні значення маси тіла прогнозували за моделлю MMRM, та класифікували кожного добровольця, як такого, у кого відповідь, 5 % зменшення маси тіла, наявна чи відсутня. Така класифікація була надалі проаналізована з використанням моделі логістичної регресії з урахуванням рандомізованої терапії та стратифікованої групи в якості фактору, а маси тіла (кг) в якості коваріати.

#### **Підтверджувальні вторинні кінцеві параметри**

Для оцінки первинної оцінюваної величини був проведений аналіз даних за усіма підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами з використанням такої ж методики підстановки, як і для аналізу за первинними кінцевими параметрами, замість значення маси тіла використовували значення за відповідним кінцевим параметром. Статистичною моделлю для аналізу тривалих даних за кінцевим параметром була модель ANCOVA з такими саме фактором та коваріатою, як і при аналізі за первинним кінцевим параметром, % зміна маси тіла, лише замість значення маси тіла до початку терапії враховували значення до початку терапії за відповідними кінцевим параметром. Статистичною моделлю для аналізу даних за кінцевими параметрами, наявності відповіді за зменшенням маси тіла, була модель логістичної регресії з урахуванням таких саме фактору та коваріати, як і за первинним кінцевим параметром, наявність відповіді, зменшення маси тіла на 5 %. Дані за підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами, що стосуються первинної задачі, аналізували для розгляду вторинної оцінюваної величини, з використанням такої ж моделі MMRM для оцінки ефективності, що і для аналізу даних за первинними кінцевими параметрами.

#### **Стратегія та гіпотези статистичної перевірки**

При оцінці підтверджувальних кінцевих параметрів за оцінюваною величиною «стратегія терапії» первинний аналіз контролювали за множинністю вимірювань шляхом застосуванням стратегії ієрархічного статистичного тестування.

#### **Допоміжні кінцеві параметри**

Як правило, аналіз даних за допоміжними вторинними кінцевими параметрами аналізували для кожної оцінюваної величини. Дані за тривалими кінцевими параметрами та кінцевими параметрами, що стосувались наявності відповіді, аналізували в такий саме спосіб, як і за кінцевими параметрами % зміна маси тіла та наявність відповіді, 5 % зміна маси тіла, відповідно.

Дані за допоміжними вторинними кінцевими параметрами аналізували з використанням такої ж моделі MMRM, як і для оцінки ефективності.

	Дані щодо ПР в період участі в дослідженні, СПР, вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну підсумовували методами описової статистики.			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні характеристики та характеристики до початку терапії усіх рандомізованих добровольців, включених до різних груп, були, в цілому, подібними.			
	Таблиця 2. Демографічні характеристики добровольців			
	Сема, 1,0 мг, N (%)	Сема, 2,4 мг, N (%)	Плацебо, N (%)	В цілому, N (%)
Кількість добровольців	403	404	403	1210
Вік (років)				
N	403 (100)	404 (100)	403 (100)	1210 (100)
18 – < 65	320 (79,4)	316 (78,2)	317 (78,7)	953 (78,8)
65 – < 75	78 (19,4)	78 (19,3)	78 (19,4)	234 (19,3)
75 – < 85	5 (1,2)	10 (2,5)	8 (2,0)	23 (1,9)
≥85	0	0	0	0
Стать				
N	403 (100)	404 (100)	403 (100)	1210 (100)
Жінки	203 (50,4)	223 (55,2)	190 (47,1)	616 (50,9)
Чоловіки	200 (49,6)	181 (44,8)	213 (52,9)	594 (49,1)
Країна проживання				
N	403 (100)	404 (100)	403 (100)	1210 (100)
Об'єднані Арабські Емірати	12 (3,0)	13 (3,2)	13 (3,2)	38 (3,1)
Аргентина	28 (6,9)	17 (4,2)	17 (4,2)	62 (5,1)
Канада	24 (6,0)	18 (4,5)	13 (3,2)	55 (4,5)
Німеччина	20 (5,0)	31 (7,7)	19 (4,7)	70 (5,8)
Іспанія	21 (5,2)	15 (3,7)	20 (5,0)	56 (4,6)
Великобританія	28 (6,9)	28 (6,9)	30 (7,4)	86 (7,1)
Греція	15 (3,7)	11 (2,7)	21 (5,2)	47 (3,9)
Індія	45 (11,2)	66 (16,3)	53 (13,2)	164 (13,6)
Японія	36 (8,9)	42 (10,4)	47 (11,7)	125 (10,3)
Російська Федерація	37 (9,2)	23 (5,7)	36 (8,9)	96 (7,9)
Сполучені Штати	117 (29,0)	128 (31,7)	116 (28,8)	361 (29,8)
Південна Африка	20 (5,0)	12 (3,0)	18 (4,5)	50 (4,1)
Етнічна приналежність				
N	403 (100)	404 (100)	403 (100)	1210 (100)
Не латиноамериканці	344 (85,4)	357 (88,4)	354 (87,8)	1055 (87,2)
Латиноамериканці	59 (14,6)	47 (11,6)	49 (12,2)	155 (12,8)
Незастосовне	0	0	0	0
Расова приналежність				
N	403 (100)	404 (100)	403 (100)	1210 (100)
Білі	272 (67,5)	237 (58,7)	242 (60,0)	751 (62,1)
Азіати	97 (24,1)	112 (27,7)	108 (26,8)	317 (26,2)
Чорношкірі чи афроамериканці	28 (6,9)	35 (8,7)	37 (9,2)	100 (8,3)
Інші	6 (1,5)	16 (4,0)	13 (3,2)	35 (2,9)
Американські індіанці чи автохтонні мешканці Аляски	0	4 (1,0)	2 (0,5)	6 (0,5)
Автохтонні мешканці Гавайських та інших Тихоокеанських островів	0	0	1 (0,2)	1 (<0,1)
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )				
N	403 (100)	404 (100)	403 (100)	1210 (100)
<30	66 (16,4)	68 (16,8)	77 (19,1)	211 (17,4)
30 – <35	163 (40,4)	140 (34,7)	135 (33,5)	438 (36,2)
35 – <40	100 (24,8)	103 (25,5)	97 (24,1)	300 (24,8)
≥ 40	74 (18,4)	93 (23,0)	94 (23,3)	261 (21,6)
Куріння				

N	403 (100)	404 (100)	403 (100)	1210 (100)
Ніколи не курили	219 (54,3)	247 (61,1)	222 (55,1)	688 (56,9)
Курили в минулому	117 (29,0)	108 (26,7)	119 (29,5)	344 (28,4)
Курець наразі	67 (16,6)	49 (12,1)	62 (15,4)	178 (14,7)
Ниркові функції, рШГФ (мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> )				
N	403 (100)	404 (100)	403 (100)	1210 (100)
Норма (≥ 90)	265 (65,8)	271 (67,1)	259 (64,3)	795 (65,7)
Ниркова недостатність низького ступеня тяжкості (60 - < 90)	121 (30,0)	114 (28,2)	120 (29,8)	355 (29,3)
Ниркова недостатність середнього ступеня тяжкості (30 - < 60)	17 (4,2)	18 (4,5)	24 (6,0)	59 (4,9)
Ниркова недостатність високого ступеня тяжкості (15 - < 30)	0	1 (0,2)	0	1 (<0,1)
Ниркова хвороба фінальної стадії (< 15)	0	0	0	0
Тривалість діабету (років)				
N	403 (100)	404 (100)	403 (100)	1210 (100)
Середня (СВ)	7,7 (5,9)	8,2 (6,2)	8,2 (6,2)	8,0 (6,1)
Медіана	6,5	6,8	6,8	6,7
P5; P95	0,9 ; 19,4	0,8 ; 19,7	1,0 ; 20,5	0,9 ; 19,7
Мін.; Макс.	0,5 ; 34,7	0,5 ; 37,7	0,6 ; 29,9	0,5 ; 37,7
ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ, ЗАСТОСОВУВАНІ В ЗВ'ЯЗКУ З ДІАБЕТОМ, А10	387 (96,0)	387 (95,8)	382 (94,8)	1156 (95,5)
БІГУАНІДИ	372 (92,3)	364 (90,1)	355 (88,1)	1091 (90,2)
ПРЕПАРАТИ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ	99 (24,6)	108 (26,7)	97 (24,1)	304 (25,1)
ІНГІБІТОРИ КОТРАНСПОРТЕРУ 2 НАТРІЮ 0 ГЛЮКОЗИ (SGLT2)	90 (22,3)	95 (23,5)	99 (24,6)	284 (23,5)
ГІАЗОЛІДИНЕДІОНИ	16 (4,0)	19 (4,7)	19 (4,7)	54 (4,5)
КОМБІНАЦІЯ П/О ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ВМІСТУ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ	7 (1,7)	8 (2,0)	8 (2,0)	23 (1,9)
ІНГІБІТОРИ ДИПЕПТИДИЛ ПЕПТИДАЗИ 4 (DPP-4)	2 (0,5)	0	1 (0,2)	3 (0,2)
ІНГІБІТОРИ АЛЬФА ГЛЮКОЗИДАЗИ	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0 2 (0,2)
АНАЛОГИ ГЛЮКАГОН- ПОДІБНОГО ПЕПТИДУ 1 (ГПП-1)	1 (0,2)	0	0	1 (<0,1)
ІНСУЛІНИ ТА АНАЛОГИ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЇ, ШВИДКОЇ ДІЇ	0	0	1 (0,2)	1 (<0,1)
ІНШІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ВМІСТУ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ, ЗА ВИНЯТКОМ ІНСУЛІНУ	0	1 (0,2)	0	1 (<0,1)
N: кількість добровольців, %: відсоток від кількості добровольців, СВ: стандартне відхилення; P5: п'ятий процентиль, P95: 95-й процентиль; ІМТ: індекс маси тіла; рШГФ: розрахована швидкість гломерулярної фільтрації. Для підсумку були				

	використані дані останнього наявного та відповідного вимогам спостереження до візиту для рандомізації чи під час цього візиту.
20. Результати ефективності	<p>В цьому дослідженні вплив семаглутиду, по 2,4 мг, при введенні один раз на тиждень, в якості додатку до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням та цукровим діабетом 2 типу, оцінювали в порівнянні з показниками при застосуванні плацебо та в порівнянні з показниками при застосуванні семаглутиду, по 1,0 мг. Оцінювана величина «стратегія терапії» (принцип потреби в терапії) була первинною оцінюваною величиною, вона відображає ефект введення семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з показниками при застосуванні плацебо та в порівнянні з показниками при застосуванні семаглутиду, по 1,0 мг, незалежно від дотримання рекомендованого терапевтичного режиму чи початку застосування інших препаратів в зв'язку з ожирінням. Гіпотетична оцінювана величина (принцип в період терапії) відображає вплив терапії на добровольців в період отримання досліджуваного препарату без урахування впливу іншої терапії в зв'язку з ожирінням. Підтверджувальна оцінка ґрунтувалась на оцінюваній величині «стратегія терапії».</p> <p>За період від до початку терапії до 68 тижня перевага семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, була підтверджена результатами заздалегідь визначеного статистичного ієрархічного аналізу з фіксованою послідовністю наступних первинних та підтверджувальних вторинних кінцевих параметрів:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. зміна маси тіла (%)</li> <li>2. досягнення зменшення маси тіла на <math>\geq 5\%</math></li> <li>3. досягнення зменшення маси тіла на <math>\geq 10\%</math></li> <li>4. досягнення зменшення маси тіла на <math>\geq 15\%</math></li> <li>5. зміна об'єму талії</li> <li>6. зміна маси тіла (%) при отриманні семаглутиду, по 2,4 мг в порівнянні з показниками при застосуванні семаглутиду, по 1,0 мг</li> <li>7. зміна вмісту HbA<sub>1c</sub></li> <li>8. зміна систолічного артеріального тиску</li> <li>9. зміна оцінки фізичного функціонування за анкетною SF-36</li> <li>10. зміна оцінки фізичних функцій за анкетною IWQOL-Lite-CT</li> </ol> <p>Результати, разом з пов'язаними кінцевими параметрами, наведені нижче.</p> <p><b>Маса тіла</b></p> <p>Результати за кінцевими параметрами, пов'язаними з масою тіла, наведені в Таблиці 3, висновки підсумовані нижче.</p> <p><b>Первинний кінцевий параметр – зміна маси тіла (%) та зменшення маси тіла на <math>\geq 5\%</math> через 68 тижнів</b></p> <p><input type="checkbox"/> Перевага семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, за показниками зміни маси тіла (%), за період від до початку терапії до тижня 68, а також зменшення маси тіла на <math>\geq 5\%</math> через 68 тижнів, була підтверджена. Цей висновок був підтверджений результатами заздалегідь визначеного аналізу чутливості.</p> <p><input type="checkbox"/> Перевага семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з результатами при введенні семаглутиду по 1,0 мг, за показниками зміни маси тіла (%), за період від до початку терапії до тижня 68, а також зменшення маси тіла</p>

на  $\geq 5\%$  через 68 тижнів, була підтверджена.

**Інші кінцеві параметри ефективності, пов'язані з масою тіла – підтверджувальні вторинні кінцеві параметри**

Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо була підтверджена пов'язаними з масою тіла вторинними кінцевими параметрами ефективності:

Кількість добровольців, що досягли зменшення маси тіла на  $\geq 10\%$  та  $\geq 15\%$  при отриманні семаглутиду по 2,4 мг,

Зменшення окружності талії при отриманні семаглутиду по 2,4 мг було статистично вірогідно більшим, ніж в групі плацебо.

Таблиця 3. Результати аналізу даних за кінцевими параметрами, пов'язаними з масою тіла – підтверджувальні та допоміжні кінцеві параметри

	Сема, 1,0 мг	Сема, 2,4 мг	Плацебо
Кількість добровольців	403	404	403
Маса тіла до початку терапії (кг) – середнє (СВ) (1)	99,0 (21,1)	99,9 (22,5)	100,5 (20,9)
<b>МАСА ТІЛА (%) – ПЕРВИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
Оцінювана величина «стратегія терапії» (2)			
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68	-6,99	-9,64	-3,42
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів)*	-6,21 [-7,28;-5,15]	<0,0001	
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, ETD (% пунктів)*	-2,65 [-3,66;-1,64]	<0,0001	
Гіпотетична оцінювана величина (2)			
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68	-7,55	-10,64	-3,07
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів), (95% ДІ), р-рівень	-7,57 [-8,56;-6,58]	<0,0001	
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, ETD (% пунктів)*	-3,09 [-4,08;-2,10]	<0,0001	
<b>ЗМЕНШЕННЯ МАСИ ТІЛА НА <math>\geq 5\%</math> – ПЕРВИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
Оцінювана величина «стратегія терапії» (2)			
Кількість добровольців (%) (1)	57,1	68,8	28,5
Ймовірність через 68 тижнів	1,28	2,08	0,43
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт шансів*	4,88 [3,58;6,64]	<0,0001	
Гіпотетична оцінювана величина (2)			
Кількість добровольців (%) (1)	59,2	73,2	27,6
Ймовірність через 68 тижнів	1,63	3,11	0,36
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт шансів*	8,69 [6,31;11,97]	<0,0001	
<b>ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ – ОЦІНЮВАНА ВЕЛИЧИНА «СТРАТЕГІЯ ТЕРАПІЇ»</b>			
<b>ЗМЕНШЕННЯ МАСИ ТІЛА НА <math>\geq 10\%</math> – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНИЙ ВТОРИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	28,7	45,6	8,2
Ймовірність через 68 тижнів (2)	0,39	0,80	0,11
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт шансів	7,41 [4,89;11,24]	<0,0001	
<b>ЗМЕНШЕННЯ МАСИ ТІЛА НА <math>\geq 15\%</math> – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНИЙ ВТОРИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	13,7	25,8	3,2
Ймовірність через 68 тижнів (2)	0,15	0,33	0,04
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт шансів	7,65 [4,11;14,22]	<0,0001	

<b>ЗМЕНШЕННЯ ОКРУЖНОСТІ ТАЛІЇ – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНИЙ ВТОРИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
До початку терапії (см) – середне (СВ) (1)	113,9 (14,0)	114,5 (14,3)	115,5 (13,9)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (см) (2)	-6,72	-9,40	-4,52
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (см)*	-4,88 [-5,97;-3,79]	<0,0001	
<b>ЗМЕНШЕННЯ МАСИ ТІЛА на ≥ 10 % – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	28,7	45,6	8,2
Ймовірність через 68 тижнів (2)	0,39	0,80	0,11
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, коефіцієнт шансів*	2,07 [1,53;2,80]	<0,0001	
<b>ЗМЕНШЕННЯ МАСИ ТІЛА на ≥ 15 % – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	13,7	25,8	3,2
Ймовірність через 68 тижнів (2)	0,15	0,33	0,04
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, коефіцієнт шансів*	2,17 [1,50;3,15]	<0,0001	
<b>ЗМЕНШЕННЯ ОКРУЖНОСТІ ТАЛІЇ – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>			
До початку терапії (см) – середне (СВ) (1)	113,9 (14,0)	114,5 (14,3)	115,5 (13,9)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (см) (2)	-6,72	-9,40	-4,52
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, ETD (см)*	-2,69 [-3,72;-1,65]	<0,0001	
<b>Маса тіла (кг) – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>			
До початку терапії (кг) – середне (СВ) (1)	99,0 (21,1)	99,9 (22,5)	100,5 (20,9)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (кг) (2)	-6,94	-9,67	-3,54
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (кг)	-6,12 [-7,21;-5,04]	<0,0001	
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, ETD (кг)*	-2,73 [-3,76;-1,70]	<0,0001	
<b>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>) – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>			
До початку терапії (кг/м <sup>2</sup> ) – середне (СВ) (1)	35,3 (5,9)	35,9 (6,4)	35,9 (6,5)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (кг/м <sup>2</sup> ) (2)	-2,54	-3,51	-1,25
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (кг/м <sup>2</sup> )	-2,26 [-2,63;-1,88]	<0,0001	
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, ETD (кг/м <sup>2</sup> )*	-0,97 [-1,33;-0,61]	<0,0001	
<b>Зменшення маси тіла на ≥ 5 % – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	57,1	68,8	28,5
Ймовірність через 68 тижнів (2)	1,28	2,08	0,43
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, коефіцієнт шансів*	1,62 [1,21;2,18]	0,0012	
<b>Зменшення маси тіла на ≥ 20 % – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	4,7	13,1	1,6
Ймовірність через 68 тижнів (2)	0,05	0,14	0,02
Сема по 2,4 мг – плацебо, коефіцієнт шансів*	6,84 [2,86;16,33]	<0,0001	
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, коефіцієнт шансів*			
(1) спостережені значення; (2) розраховані значення; *: (95% ДІ), p-рівень; ДІ: довірчий інтервал; ІМТ: індекс маси тіла; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів; сема: семаглутид; СВ: стандартне відхилення.			
<b>Метаболізм глюкози – підтверджувальний вторинний кінцевий</b>			

**параметр**

Результати аналізу даних за кінцевим параметром метаболізм глюкози наведені в Таблиці 4.

□ Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо була підтверджена зміною вмісту (%)HbA<sub>1c</sub> за період від до початку терапії і до тижня 68

Таблиця 4. Результати аналізу даних щодо метаболізму глюкози – підтверджувальні та допоміжні кінцеві параметри – оцінювана величина стратегія терапії

	Сема, 1,0 мг	Сема, 2,4 мг	Плацебо
<b>НЬА1с (%) – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНИЙ ВТОРИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	8,1 (0,8)	8,1 (0,8)	8,1 (0,8)
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	-1,45	-1,60	-0,37
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD*	-1,23 [-1,42;-1,05]	<0,0001	
<b>ДОПОМІЖНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ</b>			
<b>НЬА1с (%)</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	8,1 (0,8)	8,1 (0,8)	8,1 (0,8)
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	-1,45	-1,60	-0,37
Сема по 1,0 мг – Плацебо, ETD*	-1,08 [-1,28;-0,89]	<0,0001	
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, ETD*	-0,15 [-0,34;0,04]	0,1218	
<b>НЬА1с ≤ 7 %</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	72,3	78,5	26,5
Ймовірність через 68 тижнів(1)	2,45	3,43	0,35
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт шансів*	9,77 [6,85;13,93]	<0,0001	
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, коефіцієнт шансів*	1,40 [1,01;1,96]	0,0466	
<b>НЬА1с ≤ 6,5 %</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	60,1	67,5	15,5
Ймовірність через 68 тижнів(1)	1,39	1,93	0,18
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт шансів*	10,91 [7,51;15,85]	<0,0001	
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, коефіцієнт шансів*	1,39 [1,03;1,88]	0,0336	
<b>Зменшення маси тіла на ≥ 10% та вміст НЬА1с ≤ 7 %</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	27,9	44,6	6,7
Ймовірність через 68 тижнів(2)	0,35	0,73	0,09
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт шансів*	8,53 [5,42;13,45]	<0,0001	
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, коефіцієнт шансів*	2,08 [1,54;2,81]	<0,0001	
<b>Зменшення маси тіла на ≥ 15% та вміст НЬА1с ≤ 7 %</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	13,0	25,7	2,9
Ймовірність через 68 тижнів (2)	0,14	0,32	0,04
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт шансів*	8,01 [4,19;15,28]	<0,0001	
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, коефіцієнт шансів*	2,30 [1,57;3,35]	<0,0001	
<b>Вміст глюкози в плазмі крові натще (ммоль/л)</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	8,6 (2,3)	8,5 (2,3)	8,8 (2,3)

Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	-1,79	-2,11	-0,08
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD*	- 2,03 [-2,40;-1,67]	<,0001	
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, ETD*	-0,32 [-0,69; 0,05]	0,0893	
<b>Вміст глюкози в плазмі крові натще (мг/дл)</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	155,7 (41,5)	152,7 (40,9)	157,9 (42,1)
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	-32,23	-37,98	-1,37
Сема по 2,4 мг – Плацебо, ETD (% пунктів), (95 % ДІ), р-рівень	- 36,61 [-43,19;-30,03]	<,0001	
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, ETD*	-5,74 [-12,37; 0,88]	0,0893	
<b>Вміст інсуліну в сироватці крові натще (пмоль/л)</b>			
До початку терапії – середнє (КВ) (1)	96,2 (61,2)	95,1 (72,4)	100,4 (71,5)
Зміна за період від до початку терапії (%) до тижня 68 (2)	0,93	0,88	0,94
Сема по 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,94 [0,87;1,02]	0,1522	
Сема по 2,4 мг – Сема по 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,95 [0,87;1,03]	0,1977	
(1) спостережені значення; (2) розраховані значення; *: (95% ДІ), р-рівень, ДІ: довірчий інтервал; КВ: коефіцієнт варіації; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів; сема: семаглутид; СВ: стандартне відхилення.			

**Фактори ризику для серцево-судинної системи – підтверджувальні вторинні кінцеві параметри**

Результати аналізу даних щодо факторів ризику для серцево-судинної системи наведені в Таблиці 5, висновки підсумовані нижче.

□ Введення семаглутиду по 2,4 мг забезпечило зниження систолічного артеріального тиску через 68 тижнів, яке при отриманні семаглутиду по 2,4 мг було більшим при отриманні в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.

Таблиця 5. Результати оцінки факторів, пов'язаних з ризиком для серцево-судинної системи – підтверджувальні та допоміжні кінцеві параметри – оцінювана величина стратегія терапії

<b>АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК</b>			
<b>СИСТОЛІЧНИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК (мм рт.ст.) – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНИЙ ВТОРИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	130 (14)	130 (13)	130 (13)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	-2,88	-3,92	-0,49
Сема 2,4 мг – Плацебо, ETD*	-3,43 [-5,57;-1,30]	0,0016	
<b>СИСТОЛІЧНИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК (мм рт.ст.) – ДОПОМІЖНИЙ ВТОРИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	130 (14)	130 (13)	130 (13)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	-2,88	-3,92	-0,49
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	-1,04 [-3,33;1,24]	0,3713	

Діастолічний артеріальний тиск (мм рт.ст.) - допоміжний вторинний кінцевий параметр			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	80 (9)	80 (9)	80 (9)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	-0,64	-1,55	-0,88
Сема 2,4 мг – Плацебо ETD*	-0,67 [-1,95;0,61]	0,3070	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг ETD*	-0,91 [-2,20;0,38]	0,1659	
<b>ВМІСТ ЛІПІДІВ НАТЦЕ – ДОПОМІЖНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ</b>			
<b>Загальний холестерин (ммоль/л)</b>			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	4,45 (25,0)	4,42 (23,0)	4,42 (23,3)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	0,98	0,99	0,99
Сема 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,99 [0,96;1,02]	0,5446	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	1,01 [0,98;1,04]	0,4654	
<b>Загальний холестерин (мг/дл)</b>			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	171,9 (25,0)	170,8 (23,0)	170,8 (23,3)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	0,98	0,99	0,99
Сема 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,99 [0,96;1,02]	0,5446	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	1,01 [0,98;1,04]	0,4654	
<b>Холестерин ЛПВЩ (ммоль/л)</b>			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	1,1 (24,9)	1,2 (23,3)	1,1 (24,2)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	1,05	1,07	1,04
Сема 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	1,03 [1,00;1,05]	0,0246	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	1,02 [1,00;1,04]	0,0963	
<b>Холестерин ЛПВЩ (мг/дл)</b>			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	42,9 (24,9)	44,7 (23,3)	43,8 (24,2)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	1,05	1,07	1,04
Сема 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	1,03 [1,00;1,05]	0,0246	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	1,02 [1,00;1,04]	0,0963	

<b>Холестерин ЛПНЩ (ммоль/л)</b>			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	2,3 (46,7)	2,3 (37,3)	2,3 (37,8)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	0,99	1,00	1,00
Сема 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	1,00 [0,96;1,05]	0,8739	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	1,01 [0,97;1,06]	0,6337	
<b>Холестерин ЛПНЩ (мг/дл)</b>			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	89,16 (46,7)	90,10 (37,3)	90,07 (37,8)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	0,99	1,00	1,00
Сема 2,4 мг – Плацебо; коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	1,00 [0,96;1,05]	0,8739	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	1,01 [0,97;1,06]	0,6337	
<b>Холестерин ЛПДНЩ (ммоль/л)</b>			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	0,84 (48,4)	0,77 (49,3)	0,80 (49,7)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	0,83	0,79	0,90
Сема 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,88 [0,83;0,93]	<0,0001	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,95 [0,90;1,01]	0,0858	
<b>Холестерин ЛПДНЩ (мг/дл)</b>			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	32,5 (48,4)	29,7 (49,3)	30,7 (49,7)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	0,83	0,79	0,90
Сема 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,88 [0,83;0,93]	<0,0001	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,95 [0,90;1,01]	0,0858	
<b>Вільні жирні кислоти (ммоль/л)</b>			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	0,57 (45,1)	0,56 (54,7)	0,56 (55,4)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	0,86	0,84	0,99
Сема 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,84 [0,78;0,91]	<0,0001	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг,	0,97 [0,90;1,05]	0,4668	

коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*			
Вільні жирні кислоти (мг/дл)			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	16,06 (45,1)	15,83 (54,7)	15,88 (55,4)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	0,86	0,84	0,99
Сема 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,84 [0,78;0,91]	<0,0001	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,97 [0,90;1,05]	0,4668	
Тригліцериди (ммоль/л)			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	1,91 (54,0)	1,74 (53,4)	1,79 (52,9)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	0,83	0,78	0,91
Сема 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,86 [0,81;0,92]	<0,0001	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,94 [0,89;1,00]	0,0558	
Тригліцериди (мг/дл)			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	169,83 (54,0)	154,90 (53,4)	159,48 (52,9)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	0,83	0,78	0,91
Сема 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,86 [0,81;0,92]	<0,0001	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,94 [0,89;1,00]	0,0558	
<b>БІОМАРКЕРИ, ПОВ'ЯЗАНІ З РИЗИКАМИ ДЛЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ – ДОПОМІЖНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ</b>			
СРБ (мг/дл)			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	3,36 (143,8)	3,48 (159,3)	3,36 (157,0)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	0,58	0,51	0,83
Сема 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,61 [0,54;0,70]	<0,0001	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,88 [0,77;1,01]	0,0621	
ПАІ-1 (АУ/мл)			
До початку терапії – геометричне середнє (КВ) (1)	18,13 (73,6)	17,49 (76,4)	18,24 (70,1)
Коефіцієнт співвідношення значень до початку терапії та в тиждень 68 (2)	1,24	1,08	1,41
Сема 2,4 мг – Плацебо, коефіцієнт	0,76 [0,71;0,82]	<0,0001	

співвідношення при отриманні різних препаратів*			
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів*	0,87 [0,81;0,93]	<0,0001	

[1] спостережені значення; [2] розраховані значення; \*[95% ДІ], р-рівень; ДІ: довірчий інтервал; КВ: коефіцієнт варіації; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів, сема: семаглутид; СВ: стандартне відхилення

### Оцінки клінічних результатів – підтверджувальні вторинні кінцеві параметри

Покращення при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо було підтверджене оцінками результатів, наданими добровольцями, з використанням анкет (Таблиці 6 та 7).

□ За результатами опитування з використанням анкети SF-36v2 щодо зумовленої станом здоров'я якості життя та загального стану здоров'я, оцінки фізичного функціонування, анкета SF-36, при отриманні семаглутиду по 2,4 мг була статистично вірогідно більшою ніж при отриманні плацебо.

□ За результатами опитування з використанням анкети IWQOL-Lite-CT, вплив зміни маси тіла на фізичне функціонування, оцінка фізичних функцій за анкетною IWQOL-Lite-CT при отриманні семаглутиду по 2,4 мг була статистично вірогідно більшою ніж при отриманні плацебо.

Таблиця 6. Результати опитування за анкетною SF-36 – підтверджувальні та допоміжні кінцеві параметри – оцінювана величина стратегія терапії

	Сема 1,0 мг	Сема 2,4 мг	Плацебо
<b>SF-36 ФІЗИЧНЕ ФУНКЦІОНУВАННЯ – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНИЙ ВТОРИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	50,5 (7,7)	49,2 (8,8)	49,6 (8,3)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	2,39	2,52	0,99
Сема 2,4 мг – Плацебо, ETD*	1,52 [0,44;2,61]	0,0061	
<b>ДОПОМІЖНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВИ ПАРАМЕТРИ</b>			
<b>SF-36 фізичне функціонування</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	50,5 (7,7)	49,2 (8,8)	49,6 (8,3)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	2,39	2,52	0,99
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	0,12 [-0,95;1,20]	0,8235	
<b>SF-36 Фізичне функціонування, оцінка &gt; 4,3 балів</b>			
Кількість добровольців (%) (1)	23,8	29,5	18,6
Ймовірність через 68 тижнів (2)	0,32	0,35	0,20
Сема 2,4 мг – Плацебо Коефіцієнт шансів*	1,72 [1,16;2,55]	0,0071	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, Коефіцієнт шансів*	1,09 [0,75;1,58]	0,6517	
<b>SF-36 вплив фізичного стану на рольове функціонування</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	51,9 (6,9)	51,4 (7,5)	51,4 (6,9)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	0,57	0,69	0,06
Сема 2,4 мг – Плацебо, ETD*	0,63 [-0,52;1,77]	0,2822	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	0,12 [-1,00;1,24]	0,8330	
<b>SF-36 інтенсивність болу та його вплив на здатність займатись повсякденною діяльністю</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	52,7 (8,1)	52,4 (8,7)	52,8 (8,6)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	0,51	0,07	-0,35

Сема 2,4 мг – Плацебо, ETD*	0,42 [-0,80;1,65]	0,4985	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	-0,44 [-1,60;0,72]	0,4598	
<b>SF-36 загальний стан здоров'я</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	51,9 (7,6)	51,2 (7,6)	51,2 (7,8)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	1,80	2,04	0,45
Сема 2,4 мг – Плацебо, ETD*	1,59 [0,53;2,65]	0,0033	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	0,23 [-0,79;1,26]	0,6524	
<b>SF-36 енергійність</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	57,0 (7,3)	55,6 (7,9)	56,5 (7,9)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	0,25	0,47	-0,63
Сема 2,4 мг – Плацебо, ETD*	1,09 [-0,08;2,27]	0,0678	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	0,21 [-0,94;1,37]	0,7191	
<b>SF-36 вплив фізичного стану на соціальне функціонування</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	54,1 (5,7)	53,7 (5,7)	54,1 (5,4)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	-0,01	-0,16	-0,41
Сема 2,4 мг – Плацебо, ETD*	0,25 [-0,76; 1,25]	0,6311	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	-0,15 [-1,20;0,90]	0,7787	
<b>SF-36 рольове емоційне функціонування</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	53,0 (6,0)	52,7 (6,5)	53,3 (5,5)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	-0,42	-0,68	-0,58
Сема 2,4 мг – Плацебо, ETD*	-0,11 [-1,27;1,05]	0,8556	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	-0,27 [-1,42;0,89]	0,6494	
<b>SF-36 психічне здоров'я</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	55,2 (5,9)	54,9 (6,4)	55,2 (5,7)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	-0,93	-0,44	-1,54
Сема 2,4 мг – Плацебо, ETD*	1,10 [0,02;2,18]	0,0460	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	0,49 [-0,58;1,56]	0,3721	
<b>SF-36 фізичний компонент – резюме</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	50,7 (7,3)	49,8 (8,2)	49,9 (8,0)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	2,12	2,10	0,96
Сема 2,4 мг – Плацебо, ETD*	1,14 [0,08;2,21]	0,0359	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	-0,02 [-1,04;1,00]	0,9703	
<b>SF-36 психічний компонент – резюме</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	55,9 (6,0)	55,6 (6,1)	56,2 (5,5)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	-1,40	-1,12	-1,51
Сема 2,4 мг – Плацебо, ETD*	0,38 [-0,74;1,51]	0,5035	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	0,27 [-0,87;1,42]	0,6369	
[1] спостережені значення; [2] розраховані значення; *[95% ДІ], р-рівень; ДІ: довірчий інтервал; КВ: коефіцієнт варіації; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів, сема: семаглутид; СВ: стандартне відхилення			

Таблиця 7. Результати опитування за анкетною IWQOL-Lite-CT – підтверджувальні та допоміжні вторинні кінцеві параметри – оцінювана величина стратегія терапії

	Сема 1,0 мг	Сема 2,4 мг	Плацебо
<b>IWQOL-LITE-CT – ФІЗИЧНЕ ФУНКЦІОНУВАННЯ – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ</b>			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	71,1 (22,5)	67,1 (25,2)	69,2 (24,0)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	8,72	10,12	5,29
Сема 2,4 мг – Плацебо, ETD*	4,83 [1,79;7,86]	0,0018	

ДОПОМІЖНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ			
IWQOL-LITE-CT - фізичне функціонування			
До початку терапії – середнє (СВ) (1)	71,1 (22,5)	67,1 (25,2)	69,2 (24,0)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	8,72	10,12	5,29
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	1,41 [-1,50;4,41]	0,3423	
IWQOL-Lite-CT Фізичне функціонування, оцінка >20 балів			
Кількість добровольців (%) [1]	29,0	34,8	22,7
Ймовірність через 68 тижнів (2)	0,39	0,44	0,25
Сема 2,4 мг – Плацебо Коефіцієнт шансів*	1,73 [1,20;2,49]	0,0030	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг Коефіцієнт шансів*	1,12 [0,80;1,56]	0,5231	
IWQOL-Lite-CT фізичні параметри			
До початку терапії - середнє (КВ) (1)	70,5 (22,0)	66,4 (24,2)	69,0 (22,6)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	7,84	9,89	5,00
Сема 2,4 мг – Плацебо ETD*	4,89 [1,97;7,81]	0,0010	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	2,05 [-0,76;4,86]	0,1529	
IWQOL-Lite-CT психосоціальні параметри			
До початку терапії - середнє (КВ) (1)	76,7 (19,7)	74,8 (21,6)	77,0 (19,8)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	8,28	8,98	6,04
Сема 2,4 мг – Плацебо ETD*	2,93 [0,72;5,14]	0,0094	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	0,70 [-1,53;2,92]	0,5392	
IWQOL-Lite-CT сукупна оцінка			
До початку терапії - середнє (КВ) (1)	74,5 (18,6)	71,9 (20,9)	74,2 (19,2)
Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 (2)	7,91	9,24	5,67
Сема 2,4 мг – Плацебо ETD*	3,57 [1,21;5,93]	0,0031	
Сема 2,4 мг – Сема 1,0 мг, ETD*	1,33 [-1,01;3,67]	0,2644	
[1] спостережені значення; [2] розраховані значення; *[95% ДІ], р-рівень; ДІ: довірчий інтервал; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів, сема: семаглутид; СВ: стандартне відхилення			
21. Результати безпеки	<p>Семаглутид по 2,4 мг при введенні один раз на тиждень, в якості додатку до низькокалорійної дієти та збільшеній фізичній активності, в цілому, добре переносився в цьому дослідженні, проведеному з включенням добровольців з ІМТ <math>\geq 27</math> кг/м<sup>2</sup> тіла та Д2Т. Профіль безпеки та переносимості семаглутиду відповідав очікуваній для агоністів ГПП-1 Р. Результати аналізу за головними показниками безпеки та переносимості підсумовані нижче.</p> <p><b>Побічні реакції</b></p> <p><input type="checkbox"/> Загальна кількість добровольців з ПР при отриманні семаглутиду по 2,4 мг (87,6 %) та семаглутиду по 1,0 мг (81,8 %) була більшою ніж в групі плацебо (76,9).</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість добровольців зі СПР була найменшою в групі отримання семаглутиду по 1,0 мг (7,7%) та порівняною в групах семаглутиду по 2,4 мг та плацебо (9,9 % та 9,2 %).</p> <p><input type="checkbox"/> Подальше введення досліджуваного препарату внаслідок ПР було скасоване більшій кількості добровольців з груп семаглутиду (6,2 % при отриманні семаглутиду по 2,4 мг, 5,0 % при отриманні семаглутиду по</p>		

	<p>1,0 мг та 3,5 % при отриманні плацебо).</p> <p><input type="checkbox"/> Скасування подальшого введення досліджуваного препарату внаслідок ПР найчастіше відбувалось в період перших 12 тижнів участі в дослідженні.</p> <p><input type="checkbox"/> По одному добровольцю з кожної терапевтичної групи вмерли в період участі в дослідженні, причини: інфаркт міокарда (семаглутид по 2,4 мг), кардіореспіраторна зупинка (семаглутид по 1,0 мг), метастатична гепатоцелюлярна карцинома (плацебо).</p> <p>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту в групах семаглутиду по 1,0 мг та семаглутиду по 2,4 мг були частішими ніж в групі плацебо (57,5 %, 63,5 % та 34,3 %).</p> <p><input type="checkbox"/> Найчастішими термінами переважного вжитку (PTs) були нудота, блювання, діарея та закреп.</p> <p><input type="checkbox"/> Більшість реакцій були несерйозними, низького ступеня тяжкості, короткотривалими та завершилися одужанням.</p> <p><b>Інші показники безпеки особливого інтересу</b></p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, були отримані повідомлення про два випадки панкреатиту, підтвердженого ЕАС (незалежний комітет з оцінки), один – у добровольця з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг та один – у добровольця з групи плацебо.</p> <p><input type="checkbox"/> Тяжкі чи підтвержені результатами перевірки вмісту глюкози в крові симптоматичні гіпоглікемічні епізоди у добровольців з груп семаглутиду були частішими, ніж в групі плацебо (51 епізод при отриманні семаглутиду по 2,4 мг, 29 епізодів при отриманні семаглутиду по 1,0 мг та 18 епізодів при отриманні плацебо). В усіх групах більшість епізодів спостерігали у добровольців, що отримували препарати сульфонілсечовини. Про один тяжкий гіпоглікемічний епізод було повідомлено в групі семаглутиду по 2,4 мг.</p> <p><input type="checkbox"/> Порушення з боку сітківки були частішими у добровольців при отриманні семаглутиду, найчастішим терміном переважного вжитку (PT) була діабетична ретинопатія (семаглутид по 2,4 мг: 4,0 %, семаглутид по 1,0 мг: 2,7 %, плацебо: 2,7 %). Більшість реакцій з боку сітківки були низького ступеня тяжкості, їхній причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом був оцінений дослідником, як малоймовірний.</p> <p><input type="checkbox"/> Порушення з боку психічної системи спостерігали в усіх терапевтичних групах ( 6,0 % при отриманні семаглутиду по 2,4 мг, 5,7 % при отриманні семаглутиду по 1,0 мг та 3,7 % при отриманні плацебо). Найчастішими PT були безсоння, тривожність, депресія чи пригнічений настрій. Усі реакції були низького ступеня тяжкості, більшість минула без скасування подальшої терапії. Причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом усіх явищ був оцінений дослідником, як малоймовірний.</p> <p><input type="checkbox"/> Безсумнівний вплив терапії на частоту та ступінь тяжкості порушень з боку серцево-судинної системи виявлений не був. Реакції були розподілені за різними СОК (системи органів та класи) та PT, більшість реакцій були низького та середнього ступеня тяжкості, їхній причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом усіх реакцій був оцінений дослідником, як малоймовірний.</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість добровольців з гострою нирковою недостатністю та частота</p>
--	--

цієї реакції була низькою в усіх терапевтичних групах (сема 2,4 мг: 1,0 %, 0,9 на 100 PУЕ, сема 1,0 мг: 0,5 %, 0,4 на 100 PУЕ, плацебо: 0,5 %, 0,4 на 100 PУЕ). Причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом усіх реакцій, за винятком одного, був оцінений дослідником, як малоімовірний, усі реакції минули.

□ За іншими проблемами особливого інтересу значуща різниця між терапевтичними групами виявлена не була.

Таблиця 8. Побічні реакції включно з проблемами особливого інтересу

	Сема 1,0 мг				Сема 2,4 мг				Плацебо			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Кількість добровольців	402				403				402			
Пацієнто-років експозиції PУЕ)	529,8				533,0				528,3			
Пацієнто-років спостереження (PУО)	569,1				572,8				566,6			
Побічні реакції (OT)	329	81,1	1859	350,9	353	87,6	2197	412,2	309	76,9	1388	262,7
Побічні реакції IT)	336	83,6	1952	343,0	354	87,8	2313	403,8	315	78,4	1540	255,9
Серйозні побічні реакції(OT)	31	7,7	53	10,0	40	9,9	71	13,3	37	9,2	53	10,0
Серйозні побічні реакції IT)	37	9,2	59	10,4	41	10,2	79	13,8	38	9,5	61	10,8
Тяжкі побічні реакції (OT)	22	5,5	43	8,1	27	6,7	51	9,6	28	7,0	39	7,4
Тяжкі побічні реакції IT)	24	6,0	46	8,1	27	6,7	58	10,1	28	7,0	43	7,6
Явища з летальним наслідком (OT)	0				1	0,2	1	0,2	1	0,2	1	0,2
Явища з летальним наслідком IT)	1	0,2	1	0,2	1	0,2	1	0,2	1	0,2	3	0,5
Явища, що мали ймовірний причинно-наслідкових зв'язок (OT)	133	33,1	344	64,9	169	41,9	456	85,5	62	15,4	100	18,9
Явища з можливим причинно-наслідковим зв'язком (OT)	153	38,1	407	76,8	182	45,2	534	100,2	93	23,1	170	32,2
Скасування подальшої терапії (OT)	20	5,0	23	4,3	25	6,2	34	6,4	14	3,5	18	3,4
<b>Побічні реакції особливого інтересу</b>												
Явища з боку шлунково-кишкового тракту (OT)	231	57,5	724	136,7	256	63,5	924	173,3	138	34,3	262	49,6
Порушення, пов'язані з жовчним	4	1,0	4	0,8	1	0,2	2	0,4	3	0,7	4	0,8

міхуром (OT)												
Гострий панкреатит (OT)#	0				1	0,2	3	0,5	1	0,2	1	0,2
Порушення з боку серцево-судинної системи (IT)	35	8,7	44	7,7	50	12,4	72	12,6	39	9,7	55	9,7
Усі новоутворення (IT)	29	7,2	36	6,3	21	5,2	27	4,7	28	7,0	34	6,0
Злоякісні новоутворення (IT)	7	1,7	8	1,4	5	1,2	6	1,0	8	2,0	9	1,6
Явища з боку печінки (OT)	10	2,5	11	2,1	10	2,5	12	2,3	14	3,5	21	4,0
Гостра ниркова недостатність (OT)	2	0,5	2	0,4	4	1,0	5	0,9	2	0,5	2	0,4
Гіпоглікемія (OT)	22	5,5	29	5,5	23	5,7	51	9,6	12	3,0	18	3,4
Реакції на ділянці ін'єкції (OT)	6	1,5	7	1,3	12	3,0	18	3,4	10	2,5	18	3,4
Алергічні реакції (OT)	22	5,5	24	4,5	26	6,5	29	5,4	18	4,5	21	4,0
Порушення з боку психічної системи (OT)	23	5,7	28	5,3	24	6,0	29	5,4	15	3,7	16	3,0
Рідкісні явища (OT)	4	1,0	4	0,8	3	0,7	3	0,6	2	0,5	2	0,4
Порушення з боку сітківки ока (IT)	25	6,2	30	5,3	28	6,9	36	6,3	17	4,2	19	3,4
Передозування (OT)	4	1,0	6	1,1	1	0,2	1	0,2	2	0,5	3	0,6
Помилки при застосуванні препарату (OT)	5	1,2	8	1,5	2	0,5	2	0,4	2	0,5	3	0,6
Неправильне застосування чи зловживання (OT)	1	0,2	1	0,2	0				0			

N: кількість добровольців, у яких виникла щонайменше одна реакція; %: відсоток добровольців, у яких виникла щонайменше одна реакція; E: кількість реакцій; R: частота реакцій на 100 років. PYO: тривалість періоду «протягом дослідження», в роках. PUE: тривалість період «протягом терапії», в роках. OT: в період терапії. IT: в період участі в дослідженні. # гострий панкреатит, підтверджений комітетом з оцінки явищ (ЕАС). Побічні реакції в період терапії починались в період терапії. Часова точка класифікована, як в період терапії, якщо досліджуваний препарат був введений в період попередніх 49 днів.

#### Оцінка результатів клінічних лабораторних аналізів

- Збільшення вмісту ліпази та амілази спостерігали в обох групах семаглутиду; коефіцієнти співвідношення в порівнянні з показниками до початку терапії становили:
- Амілаза: 1,19 (семаглутид, 1,0 мг), 1,24 (семаглутид, 2,4 мг) та 1,06 (плацебо).
- Ліпаза 1,31 (семаглутид, 1,0 мг), 1,24 (семаглутид, 2,4 мг) та 0,99

	<p>(плацебо).</p> <p><input type="checkbox"/> Збільшення вмісту ліпази та амілази відбувалось протягом перших 20 тижнів терапії, надалі зростання були відсутнім чи незначним.</p> <p><input type="checkbox"/> Незначне зниження рівня рШГФ спостерігали протягом перших 20 тижнів терапії в усіх трьох терапевтичних групах. Зниження було тимчасовим, значення рШГФ повернулись до вихідного рівня станом на 68 тиждень в усіх терапевтичних групах, коефіцієнт співвідношення значень через 68 тижнів в порівнянні з показниками до початку терапії становив: 0,99 (семаглутид, 1,0 мг), 0,98 (семаглутид, 2,4 мг) та 1,00 (плацебо).</p> <p><input type="checkbox"/> Помітна зміна вмісту кальцитоніну виявлена не була, коефіцієнти співвідношення значень через 68 тижнів в порівнянні з показниками до початку терапії становили: 0,95 (семаглутид, 1,0 мг), 0,94 (семаглутид, 2,4 мг) та 0,96 (плацебо).</p> <p>За результатами оцінки інших клінічних лабораторних параметрів проблеми безпеки виявлені не були.</p> <p><b>Головні показники життєдіяльності організму</b></p> <p>Збільшення частоти пульсу спостерігали в групах семаглутиду. Розрахована зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 68 тижнів становила 1,77 ударів/хв. при отриманні семаглутиду по 1,0 мг, 2,49 ударів/хв. при отриманні семаглутиду по 2,4 мг та -0,23 ударів/хв. при отриманні плацебо, значення ETD (семаглутид по 2,4 мг в порівнянні з плацебо) становило 2,71 ударів/хв. [1,43; 3,99]95%ДІ, а значення ETD (семаглутид по 2,4 мг в порівнянні з показниками при введенні семаглутиду по 1,0 мг) становило 0,71 ударів/хв. [-0,56; 1,99]95%ДІ.</p>
22. Висновок (заклочення)	<p>За результатами цього дослідження, проведеного з включенням добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням та Д2Т, рандомізованих для отримання протягом 68 тижнів семаглутиду, по 2,4 мг, семаглутиду, по 1,0 мг чи плацебо в якості додатку до низькокалорійної дієти та збільшенню фізичної активності, було зроблено наступні висновки:</p> <p><input type="checkbox"/> Ефективність семаглутиду по 2,4 мг перевищувала ефективність плацебо за показниками зниження маси тіла (-9,64 % в порівнянні з -3,42 %; ETD: -6,21 % [-7,28; -5,15]95% ДІ), включно з показником наявності відповіді, зниження маси тіла на 5, 10 та 15 %, зменшення окружності талії, зниження вмісту HbA<sub>1c</sub>, зниження систолічного артеріального тиску, оцінками фізичного функціонування, анкета SF-36 та анкета IWQOL-Lite-CT.</p> <p><input type="checkbox"/> Ефективність семаглутиду по 2,4 мг перевищувала ефективність семаглутиду по 1,0 мг за показниками зниження маси тіла (%).</p> <p><input type="checkbox"/> Покращення при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо також спостерігали за параметрами вміст певних ліпідів, глікемічний контроль (включно з наявністю відповіді, зниження вмісту HbA<sub>1c</sub> на 6,5 % та 7 %), оцінками за іншими розділами анкети SF-36 / підсумковими оцінками за певними компонентами на додаток до оцінок фізичного функціонування, та оцінками за усіма розділами анкети IWQOL-Lite-CT, на додаток до оцінки фізичних функцій, та вмістом біомаркерів, пов'язаних з ризиками для серцево-судинної системи (СРБ).</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, семаглутид, по 2,4 мг, добре переносився, профіль безпеки</p>

та переносимості відповідав такому при застосуванні препаратів класу агоністів ГПП-1Р.

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 №24**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження:	■ 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	Ефективність та безпека семаглутиду, по 2,4 мг, один раз на тиждень, як додатку до інтенсивної поведінкової терапії (ІІТ) для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням. Пошукове дослідження для оцінки того, наскільки семаглутид допомагає знизити масу тіла в комбінації з програмою активного способу життя (Intensive Lifestyle Program).  NN9536-4375 (КРОК 3)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 01 серпня 2018 Дата первинного завершення: 18 березня 2020 Дата глобального завершення: 28 квітня 2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	В цілому, було заплановано рандомізувати 600 добровольців; був проведений скринінг 752 добровольців, 611 були рандомізовані та отримували препарат. В цілому, 92,8 % добровольців завершили участь в дослідженні. Таблиця 1. Огляд добровольців

	Сема, 2,4 мг N (%)	Плацебо N (%)	В цілому N (%)
Проведений скринінг			742
Відсіяні за результатами скринінгу			129
Відсторонені до рандомізації			2
Рандомізовані	407 ( 100)	204 ( 100)	611 ( 100)
Рандомізовані з порушенням критеріїв включення чи не включення та/або рандомізації	0	1 ( 0,5)	1 ( 0,2)
Отримували препарат	407 ( 100)	204 ( 100)	611 ( 100)
Набори даних для аналізу			
Повний набір даних для аналізу	407 ( 100)	204 ( 100)	611 ( 100)
Набір даних для аналізу безпеки	407 ( 100)	204 ( 100)	611 ( 100)
Завершили терапію			
Отримували терапію до тижня 68 (завершили терапію)	339 (83,3)	166 (81,4)	505 (82,7)
Завершили терапію після принаймні однієї тимчасової перерви терапії	46 (11,3)	23 (11,3)	69 (11,3)
Здійснили візит після завершення терапії без попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	338 (83,0)	166 (81,4)	504 (82,5)
Подальше отримання досліджуваного препарату скасоване	68 (16,7)	38 (18,6)	106 (17,3)
Первинна причина скасування досліджуваного препарату			
Побічні реакції	26 ( 6,4)	6 ( 2,9)	32 ( 5,2)
Порушення протоколу	0	1 ( 0,5)	1 ( 0,2)
Інше	0	1 ( 0,5)	1 ( 0,2)
Вагітність	1 ( 0,2)	2 ( 1,0)	3 ( 0,5)
Відсутність ефективності	0	1 ( 0,5)	1 ( 0,2)
За рішенням дослідника	1 ( 0,2)	0	1 ( 0,2)
Виникнення проблеми безпеки за оцінкою, наданою дослідником	1 ( 0,2)	2 ( 1,0)	3 ( 0,5)
Відкликання поінформованої згоди	4 ( 1,0)	3 ( 1,5)	7 ( 1,1)
Втрачений контакт для подальшого спостереження	18 ( 4,4)	7 ( 3,4)	25 ( 4,1)
Інші причини	17 ( 4,2)	16 ( 7,8)	33 ( 5,4)
Здійснили візит після завершення терапії після попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	36 ( 8,8)	24 (11,8)	60 ( 9,8)
Завершили участь в дослідженні			
Здійснили візит після завершення участі в дослідженні (завершили участь в дослідженні)	376 (92,4)	191 (93,6)	567 (92,8)
Здійснили візит після завершення участі в дослідженні та візит після завершення терапії без попереднього скасування досліджуваного препарату	335 (82,3)	165 (80,9)	500 (81,8)
Відсторонені від подальшої участі в дослідженні	31 ( 7,6)	13 ( 6,4)	44 (7,2)
Первинна причина відсторонення від подальшої участі в дослідженні			
За бажанням добровольця	7 ( 1,7)	3 ( 1,5)	10 ( 1,6)
Втрачений контакт для подальшого спостереження	24 ( 5,9)	10 ( 4,9)	34 ( 5,6)
Відсторонені від подальшої участі в дослідженні до 68 тижня	26 ( 6,4)	10 ( 4,9)	36 ( 5,9)
Відсторонені від подальшої участі в дослідженні без попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	14 ( 3,4)	5 ( 2,5)	19 ( 3,1)

N: кількість добровольців, %: відсоток від рандомізованих добровольців.

	<p>Часові точки класифікували, як точки в період терапії, якщо досліджуваний препарат був отриманий, незалежно від дози, в період попередніх 14 днів. «Скасування подальшого отримання досліджуваного препарату» означає, що доброволець припинив введення досліджуваного препарату та не відновив його введення, отже, не може бути класифікований як такий, що «отримував препарат» в період завершення терапії (тиждень 68). Тимчасове припинення – пропуск введення щонайменше двох доз досліджуваного препарату поспіль та відновлення подальшого введення до завершення терапії (тиждень 68). Вказані лише причини скасування досліджуваного препарату чи відсторонення від подальшої участі в дослідженні, фактично зареєстровані принаймні для одного добровольця.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><b>Первинна задача:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння впливу п/ш введення семаглутиду дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень та плацебо, в якості доповнення до ІПТ, на масу тіла добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням.</p> <p><b>Вторинні задачі:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння впливу семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо, в якості ІПТ, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням, на наступні параметри:</p> <p><input type="checkbox"/> Фактори ризику для серцево-судинної системи</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінка клінічних результатів (COAs)</p> <p><input type="checkbox"/> Метаболізм глюкози</p> <p><input type="checkbox"/> Інші фактори, пов'язані з масою тіла</p> <p><input type="checkbox"/> Порівняння безпеки та переносимості семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо, в якості доповнення до ІПТ, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням</p> <p><b>Оцінювані величини</b></p> <p>Кінцеві параметри, пов'язані з ефективністю, оцінювали за двома заздалегідь визначеними оцінюваними величинами (стратегія терапії та гіпотетична оцінювана величина), призначеними для розгляду задач дослідження за двома аспектами впливу семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг.</p> <p><b>Первинна оцінювана величина (оцінювана величина стратегія терапії)</b></p> <p>Ця оцінювана величина призначена для кількісного визначення середнього впливу семаглутиду, в порівнянні з плацебо, через 68 тижнів, при застосуванні в якості доповнення до ІПТ, на усіх рандомізованих добровольців незалежно від дотримання ними рекомендованого терапевтичного режиму, а також незалежно від початку інших заходів проти ожиріння (лікарські препарати для зниження маси тіла чи бариатрична хірургія) (оцінювана величина «стратегія терапії»). Ця оцінювана величина стосується усіх задач, пов'язаних з ефективністю.</p> <p>Первинна оцінювана величина охоплює також і додаткового вторинного параметра «Зміна маси тіла (%) за період від до початку терапії, тиждень 0, до тижня 8». Ця оцінювана величина призначена для кількісного визначення середнього впливу семаглутиду, в порівнянні з плацебо, через вісім тижнів, при застосуванні в якості доповнення до ІПТ, включно з низькокалорійною дієтою (НКД) на усіх рандомізованих добровольців незалежно від дотримання ними рекомендованого терапевтичного режиму, а також незалежно від початку інших заходів проти ожиріння.</p> <p><b>Вторинна оцінювана величина (гіпотетична оцінювана величина)</b></p> <p>Ця оцінювана величина призначена для кількісного визначення середнього впливу семаглутиду, в порівнянні з плацебо, через 68 тижнів, при застосуванні в якості доповнення до ІПТ, включно з НКД протягом перших вісьмох тижнів, на усіх рандомізованих добровольців, які</p>

	дотримувались рекомендованого терапевтичного режиму відповідно до рандомізації протягом усього періоду дослідження, та без початку інших заходів проти ожиріння (лікарські препарати для зниження маси тіла чи бариатрична хірургія) («гіпотетична» оцінювана величина). Ця оцінювана величина стосується усіх задач, пов'язаних з ефективністю.
11. Дизайн клінічного випробування	Було проведено багатоцентрове, дослідження тривалістю 68-тижнів, рандомізоване, подвійне сліпе, в двох групах, плацебо контрольоване, з 7-тижневим додатковим періодом подальшого спостереження. В цілому, було заплановано рандомізувати 600 добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням у співвідношенні 2 : 1 для отримання сліпої терапії із застосуванням семаглутиду при п/ш введенні дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, або плацебо, в якості доповнення до ІПТ, включно з НКД протягом перших вісьмох тижнів. Для зниження ризику побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту був передбачений 16-тижневий період збільшення початкової дози протягом якого дозу збільшували поступово, один раз на тиждень, до досягнення підтримувальної дози, 2,4 мг. Надалі препарат вводили підтримувальною дозою, по 2,4 мг один раз на тиждень, протягом 52 тижнів, до тижня 68 (завершення терапії). З урахуванням тривалого періоду напіввиведення семаглутиду візит для подальшого обстеження (завершення участі в дослідженні) для оцінки безпеки був запланований через 7 тижнів після завершення терапії, для забезпечення повного виведення препарату та оцінки появи антитіл.
12. Основні критерії включення	<input type="checkbox"/> Чоловіки чи жінки віком $\geq 18$ років на час підписання документа про поінформовану згоду. <input type="checkbox"/> ІМТ $\geq 30,0$ кг/м <sup>2</sup> чи $\geq 27,0$ кг/м <sup>2</sup> при наявності принаймні одного з наступних, зумовлених надлишковою масою тіла, порушень (лікування в зв'язку з якими доброволець отримує чи не отримує): гіпертензія, дисліпідемія, обструктивне апное уві сні чи серцево-судинне захворювання. <input type="checkbox"/> Наявність в анамнезі принаймні однією невдалої спроби позбавитись зайвої ваги шляхом дотримання дієти (за оцінкою, наданою добровольцем).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Семаглутид (код препарату: NNC0113-0217), вводили з використанням попередньо наповнених шприц-ручок PDS290 з 3 мл картриджами з вмістом 1,0 мг/мл чи 3,0 мг/мл семаглутиду (в залежності від рівня дози). Збільшення дози семаглутиду відбувалось протягом перших 16 тижнів, початкову дозу, 0,25 мг збільшували з інтервалом чотири тижні (до дози 0,5, 1,0, 1,7 та 2,4 мг/тиждень) з метою досягнення підтримувальної дози, 2,4 мг, один раз на тиждень, через 16 тижнів. Якщо підтримувальна доза, 2,4 мг, була непереносимою для добровольця, можливо було введення нижчою дозою, по 1,7 мг семаглутиду один раз на тиждень. Інформація щодо номерів серій та терміну придатності семаглутиду наведена нижче: 1,0 мг/мл (для введення дозами по 0,25 мг та 0,5 мг один раз на тиждень): HP50620 (18 квітня 2020). 3,0 мг/мл (для введення дозами по 1,0 мг, 1,7 мг та 2,4 мг один раз на тиждень): HP51338 (24 квітня 2020), HP53043 (05 жовтня 2020). 3,2 мг/мл (для введення дозою по 2,4 мг один раз на тиждень): JV40036 (05 березня 2020).
14. Препарат порівняння, доза,	Плацебо до семаглутиду вводили з використанням попередньо наповнених шприц-ручок PDS290 з 3 мл картриджами з вмістом плацебо

спосіб застосування, сила дії	до семаглутиду. Номери серій та термін придатності плацебо до семаглутиду (для введення дозами по 2,4 мг один раз на тиждень): HP51152 (30 жовтня 2020), HP53677 (06 червня 2021).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Первинні кінцеві параметри</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Зміна маси тіла (%) за період від до початку терапії до тижня 68.</li> <li><input type="checkbox"/> Добровольці, які через 68 тижнів досягли (так/ні) зниження маси тіла на <math>\geq 5\%</math> в порівнянні з показником до початку терапії.</li> </ul> <p><b>Підтверджувальні вторинні кінцеві параметри</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Добровольці, які через 68 тижнів, в порівнянні з показником до початку терапії, досягли (так/ні) зниження маси тіла на <math>\geq 10\%</math> та <math>\geq 15\%</math>.</li> <li><input type="checkbox"/> Зміна за період від до початку терапії до тижня 68 окружності талії, систолічного артеріального тиску, оцінки фізичного функціонування (оцінка з короткою формою 36 [SF-36]).</li> </ul> <p><b>Допоміжні вторинні кінцеві параметри ефективності:</b> зміна за період від до початку терапії до тижня 68 маси тіла (кг) та ІМТ, зміна за період від до початку терапії до тижня 68 маси тіла (%), кількість добровольців, які за період від до початку терапії до тижня 68 досягли (так/ні) зниження маси тіла на <math>\geq 20\%</math>, зміна за період від до початку терапії до тижня 68 вмісту С-реактивного білку (СРБ), активності інгібітора 1 активатора плазміногену (ПАІ-1), HbA<sub>1c</sub>, глюкози в плазмі крові натще, інсуліну в сироватці крові натще, діастолічного артеріального тиску, вмісту ліпідів, оцінки за анкетною SF-36 (вплив фізичного стану на рольове функціонування, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, енергійність, вплив фізичного стану на соціальне функціонування, вплив емоційного стану на рольове функціонування, психічне здоров'я, підсумкова оцінка фізичного компонента, підсумкова оцінка психічного компонента) та значення оцінки за критерієм «наявність відповіді» за оцінкою фізичного функціонування, анкета SF-36.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Допоміжні вторинні кінцеві параметри безпеки: кількість побічних реакцій в період терапії (ПР в період терапії), та кількість серйозних побічних реакцій (СПР) за період від до початку терапії, тиждень 0, до тижня 75, зміна за період від до початку терапії, тиждень 0, до тижня 68, частоти пульсу, вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну.
18. Статистичні методи	<p><b>Стисла інформація щодо розрахунку статистичної сили</b></p> <p>Розрахунок об'єму вибірки, а отже, і статистичної сили, був в першу чергу спрямований на оцінку безпеки. Аналіз даних щодо переваги семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, за первинними та підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами, був проведений з дотриманням статистичної стратегії з фіксованою послідовністю. Згідно з цією стратегією аналіз даних за кінцевими параметрами здійснювали в заздалегідь визначеному ієрархічному порядку, з рівнем вірогідності 5 %, та пересувались до оцінки наступного кінцевого параметра лише після підтвердження статистично вірогідної переваги (р-рівень &lt; 5 %) за попереднім кінцевим параметром. Запланований об'єм вибірки становив 600 добровольців (400 в групі семаглутиду по 2,4 мг один раз на тиждень та 200 в групі плацебо), що забезпечувало ефективну статистичну силу (з мультиплікацією маргінальних значень) 86 % за сімома кінцевими параметрами при проведенні процедури ієрархічного аналізу. Оскільки вибір об'єму</p>

вибірки ґрунтувався в першу чергу на безпеці, додаткові сценарії для припущень не розглядали, бо загальна статистична сила була достатньо високою.

#### **Набори даних для аналізу**

Були визначені наступні набори даних для аналізу згідно з вимогами ICH E9 (Міжнародна конференція з рандомізації):

Повний набір даних для аналізу складався з даних усіх рандомізованих добровольців згідно з принципом потреби в терапії.

Набір даних для аналізу безпеки складався з даних усіх рандомізованих добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.

Дані жодного з добровольців не були виключені з наборів даних для аналізу.

#### **Періоди спостереження**

Були визначені два періоди спостереження для оцінки ефективності та безпеки:

Період спостереження за час участі в дослідженні був визначений, як безперервний інтервал від вступного періоду (тиждень 0) до останнього контакту з дослідницьким центром.

Дані за період участі в дослідженні були використані для оцінки:

Ефективності – спостережені значення та оцінювана величина стратегія терапії.

Безпеки – випадки смерті та реакції, для яких можливий тривалий латентний період до встановлення діагнозу.

Період спостереження за час отримання терапії був визначений, як інтервал від першого до останнього введення досліджуваного препарату плюс 2 – 7 тижнів періоду подальшого спостереження та за винятком періодів тимчасової перерви терапії, визначеної, як > 2 чи > 7 пропущених доз поспіль (що відповідає >2 чи > 7 тижням неотримання препарату).

Дані за період терапії (+2 тижні) були використані для оцінки:

Ефективності – спостережені значення та гіпотетична оцінювана величина.

Безпеки – результати ЕКГ, лабораторних аналізів, лікарських обстежень та перевірки частоти пульсу.

Дані за період терапії (+ 7 тижнів) були використані для оцінки:

Безпеки – ПР та явища, що підлягають оцінці.

#### **Кінцеві параметри та статистичний аналіз**

##### **Підтверджувальні кінцеві параметри**

##### **Первинні кінцеві параметри**

Для розгляду первинної оцінюваної величини модель % зміни маси тіла була проаналізована методом лінійної регресії (ANCOVA, коваріаційний аналіз) % зміни маси тіла з урахуванням рандомізованої терапії в якості фактору, а маси тіла (кг) до початку терапії – в якості коваріати, тоді як аналіз моделі за кінцевим параметром наявність відповіді, 5 % зменшення маси тіла, був проведений методом логістичної регресії з урахуванням рандомізованої терапії в якості фактору та маси тіла (кг) до початку терапії – в якості коваріати. Для обох моделей були проведені тести для перевірки переваги семаглутиду по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо. Були використані усі наявні дані станом на 68 тиждень, дані, відсутні на 68 тиждень, були підставлені, і кінцеві параметри були розраховані за підставленими даними. Методика множинної підстановки (McEvoy) була використана для аналізу за первинною оцінюваною

величиною, за первинними кінцевими параметрами. На додаток, був проведений аналіз чутливості для оцінки того, як впливають припущення щодо зміни маси тіла після рандомізованої терапії на розраховану різницю при отриманні різних препаратів, семаглутиду по 2,4 мг та плацебо (з використанням методу множинної підстановки з «переносом до групи порівняння», разової підстановки за Саксом, аналізу з множинною підстановкою даних в зламні моменти чи змішаної моделі для багаторазових вимірювань [MMRM]). Щодо наявності відповіді, 5 % зменшення маси тіла, був проведений також і аналіз чутливості з урахуванням в моделі логістичної регресії добровольців, для яких були відсутні результати обстеження через 68 тижнів, як таких, у кого відповідь була відсутня.

Вторинну оцінювану величину, % зміну маси тіла, оцінювали з використанням моделі MMRM. Модель MMRM для оцінки ефективності була «припасована» з використанням значення % зміни маси тіла та тих саме факторів та коваріати, як і при проведенні первинного аналізу, з гніздуванням за візитом. Була застосована неструктурована матриця коваріації для вимірювань, отриманих для одного добровольця, з припущенням, що вимірювання для різних добровольців були незалежними. Вторинну оцінювану величину, наявність відповіді, 5 % зменшення маси тіла, розглядали з використанням такої ж моделі MMRM для оцінки ефективності, відмінність полягала в тому, що маса тіла (кг) була врахована в моделі, як змінна відповіді. Для добровольців, для яких були відсутні дані щодо маси тіла через 68 тижнів, індивідуальні значення маси тіла прогнозували за моделлю MMRM, та класифікували кожного добровольця, як такого, у кого відповідь, 5 % зменшення маси тіла, наявна чи відсутня. Така класифікація була надалі проаналізована з використанням моделі логістичної регресії з урахуванням рандомізованої терапії в якості фактору, а маси тіла (кг) в якості коваріати.

#### **Підтверджувальні вторинні кінцеві параметри**

Для оцінки первинної оцінюваної величини був проведений аналіз даних за усіма підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами з використанням такої ж методики підстановки, як і для аналізу за первинними кінцевими параметрами, замість значення маси тіла використовували значення за відповідним кінцевим параметром. Статистичною моделлю для аналізу тривалих даних за кінцевим параметром була модель ANCOVA з такими саме фактором та коваріатою, як і при аналізі за первинним кінцевим параметром, % зміна маси тіла, лише замість значення маси тіла до початку терапії враховували значення до початку терапії за відповідними кінцевим параметром. Статистичною моделлю для аналізу даних за кінцевими параметрами, наявності відповіді за зменшенням маси тіла, була модель логістичної регресії з урахуванням таких саме фактору та коваріати, як і за первинним кінцевим параметром, наявність відповіді, зменшення маси тіла на 5 %. Дані за підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами аналізували для розгляду вторинної оцінюваної величини, з використанням такої ж моделі MMRM для оцінки ефективності, що і для аналізу даних за первинними кінцевими параметрами.

#### **Стратегія та гіпотези статистичної перевірки**

При оцінці підтверджувальних кінцевих параметрів за оцінюваною величиною «стратегія терапії» підтверджувальний аналіз контролювали за множинністю вимірювань шляхом застосування стратегії ієрархічного статистичного тестування.

	<p><b>Допоміжні кінцеві параметри</b>  Як правило, аналіз даних за допоміжними вторинними кінцевими параметрами аналізували для кожної оцінюваної величини. Дані за тривалими кінцевими параметрами та кінцевими параметрами, що стосувались наявності відповіді, аналізували в такий саме спосіб, як і за кінцевими параметрами % зміна маси тіла та наявність відповіді, 5 % зміна маси тіла, відповідно.</p> <p>Дані за допоміжними вторинними кінцевими параметрами аналізували з використанням такої ж моделі MMRM, як і при проведенні аналізу за вторинною оцінюваною величиною. Дані щодо ПР в період участі в дослідженні, СПР, вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну підсумовували методами описової статистики.</p>																																																																																																																																																												
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики та характеристики до початку терапії усіх рандомізованих добровольців, включених до різних груп, були, в цілому, подібними.</p> <p>Таблиця 2. Демографічні характеристики добровольців.</p> <table border="1" data-bbox="459 707 1484 2047"> <thead> <tr> <th></th> <th>Сема, 2,4 мг, N (%)</th> <th>Плацебо, N (%)</th> <th>В цілому, N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість добровольців</td> <td>407</td> <td>204</td> <td>611</td> </tr> <tr> <td>Вік (років)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>407 (100)</td> <td>204 (100)</td> <td>611 (100)</td> </tr> <tr> <td>18 – &lt; 65</td> <td>379 (93,1)</td> <td>186 (91,2)</td> <td>565 (92,5)</td> </tr> <tr> <td>65 – &lt; 75</td> <td>27 (6,6)</td> <td>16 (7,8)</td> <td>43 (7,0)</td> </tr> <tr> <td>75 – &lt; 85</td> <td>1 (0,2)</td> <td>2 (1,0)</td> <td>3 (0,5)</td> </tr> <tr> <td>≥85</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>407 (100)</td> <td>204 (100)</td> <td>611 (100)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>315 (77,4)</td> <td>180 (88,2)</td> <td>495 (81,0)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>92 (22,6)</td> <td>24 (11,8)</td> <td>116 (19,0)</td> </tr> <tr> <td>Країна проживання</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>407 (100)</td> <td>204 (100)</td> <td>611 (100)</td> </tr> <tr> <td>Сполучені Штати</td> <td>407 (100)</td> <td>204 (100)</td> <td>611 (100)</td> </tr> <tr> <td>Етнічна приналежність</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>407 (100)</td> <td>204 (100)</td> <td>611 (100)</td> </tr> <tr> <td>Не латиноамериканці</td> <td>332 (81,6)</td> <td>158 (77,5)</td> <td>490 (80,2)</td> </tr> <tr> <td>Латиноамериканці</td> <td>75 (18,4)</td> <td>46 (22,5)</td> <td>121 (19,8)</td> </tr> <tr> <td>Незастосовне</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Расова приналежність</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>407 (100)</td> <td>204 (100)</td> <td>611 (100)</td> </tr> <tr> <td>Білі</td> <td>307 (75,4)</td> <td>158 (77,5)</td> <td>465 (76,1)</td> </tr> <tr> <td>Чорношкірі чи афроамериканці</td> <td>80 (19,7)</td> <td>36 (17,6)</td> <td>116 (19,0)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>11 (2,7)</td> <td>4 (2,0)</td> <td>15 (2,5)</td> </tr> <tr> <td>Азіати</td> <td>5 (1,2)</td> <td>6 (2,9)</td> <td>11 (1,8)</td> </tr> <tr> <td>Автохтонні мешканці Гавайських та інших Тихоокеанських островів</td> <td>3 (0,7)</td> <td>0</td> <td>3 (0,5)</td> </tr> <tr> <td>Американські індіанці чи автохтонні мешканці Аляски</td> <td>1 (0,2)</td> <td>0</td> <td>1 (0,2)</td> </tr> <tr> <td>Незастосовне</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>407 (100)</td> <td>204 (100)</td> <td>611 (100)</td> </tr> <tr> <td>&lt;30</td> <td>23 (5,7)</td> <td>15 (7,4)</td> <td>38 (6,2)</td> </tr> <tr> <td>30 – &lt;35</td> <td>126 (31,0)</td> <td>58 (28,4)</td> <td>184 (30,1)</td> </tr> <tr> <td>35 – &lt;40</td> <td>136 (33,4)</td> <td>76 (37,3)</td> <td>212 (34,7)</td> </tr> <tr> <td>≥ 40</td> <td>122 (30,0)</td> <td>55 (27,0)</td> <td>177 (29,0)</td> </tr> <tr> <td>Куріння</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>407 (100)</td> <td>204 (100)</td> <td>611 (100)</td> </tr> <tr> <td>Ніколи не кури́в</td> <td>298 (73,2)</td> <td>144 (70,6)</td> <td>442 (72,3)</td> </tr> <tr> <td>Кури́в раніше</td> <td>88 (21,6)</td> <td>47 (23,0)</td> <td>135 (22,1)</td> </tr> </tbody> </table>		Сема, 2,4 мг, N (%)	Плацебо, N (%)	В цілому, N (%)	Кількість добровольців	407	204	611	Вік (років)				N	407 (100)	204 (100)	611 (100)	18 – < 65	379 (93,1)	186 (91,2)	565 (92,5)	65 – < 75	27 (6,6)	16 (7,8)	43 (7,0)	75 – < 85	1 (0,2)	2 (1,0)	3 (0,5)	≥85	0	0	0	Стать				N	407 (100)	204 (100)	611 (100)	Жінки	315 (77,4)	180 (88,2)	495 (81,0)	Чоловіки	92 (22,6)	24 (11,8)	116 (19,0)	Країна проживання				N	407 (100)	204 (100)	611 (100)	Сполучені Штати	407 (100)	204 (100)	611 (100)	Етнічна приналежність				N	407 (100)	204 (100)	611 (100)	Не латиноамериканці	332 (81,6)	158 (77,5)	490 (80,2)	Латиноамериканці	75 (18,4)	46 (22,5)	121 (19,8)	Незастосовне	0	0	0	Расова приналежність				N	407 (100)	204 (100)	611 (100)	Білі	307 (75,4)	158 (77,5)	465 (76,1)	Чорношкірі чи афроамериканці	80 (19,7)	36 (17,6)	116 (19,0)	Інші	11 (2,7)	4 (2,0)	15 (2,5)	Азіати	5 (1,2)	6 (2,9)	11 (1,8)	Автохтонні мешканці Гавайських та інших Тихоокеанських островів	3 (0,7)	0	3 (0,5)	Американські індіанці чи автохтонні мешканці Аляски	1 (0,2)	0	1 (0,2)	Незастосовне	0	0	0	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )				N	407 (100)	204 (100)	611 (100)	<30	23 (5,7)	15 (7,4)	38 (6,2)	30 – <35	126 (31,0)	58 (28,4)	184 (30,1)	35 – <40	136 (33,4)	76 (37,3)	212 (34,7)	≥ 40	122 (30,0)	55 (27,0)	177 (29,0)	Куріння				N	407 (100)	204 (100)	611 (100)	Ніколи не кури́в	298 (73,2)	144 (70,6)	442 (72,3)	Кури́в раніше	88 (21,6)	47 (23,0)	135 (22,1)
	Сема, 2,4 мг, N (%)	Плацебо, N (%)	В цілому, N (%)																																																																																																																																																										
Кількість добровольців	407	204	611																																																																																																																																																										
Вік (років)																																																																																																																																																													
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)																																																																																																																																																										
18 – < 65	379 (93,1)	186 (91,2)	565 (92,5)																																																																																																																																																										
65 – < 75	27 (6,6)	16 (7,8)	43 (7,0)																																																																																																																																																										
75 – < 85	1 (0,2)	2 (1,0)	3 (0,5)																																																																																																																																																										
≥85	0	0	0																																																																																																																																																										
Стать																																																																																																																																																													
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)																																																																																																																																																										
Жінки	315 (77,4)	180 (88,2)	495 (81,0)																																																																																																																																																										
Чоловіки	92 (22,6)	24 (11,8)	116 (19,0)																																																																																																																																																										
Країна проживання																																																																																																																																																													
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)																																																																																																																																																										
Сполучені Штати	407 (100)	204 (100)	611 (100)																																																																																																																																																										
Етнічна приналежність																																																																																																																																																													
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)																																																																																																																																																										
Не латиноамериканці	332 (81,6)	158 (77,5)	490 (80,2)																																																																																																																																																										
Латиноамериканці	75 (18,4)	46 (22,5)	121 (19,8)																																																																																																																																																										
Незастосовне	0	0	0																																																																																																																																																										
Расова приналежність																																																																																																																																																													
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)																																																																																																																																																										
Білі	307 (75,4)	158 (77,5)	465 (76,1)																																																																																																																																																										
Чорношкірі чи афроамериканці	80 (19,7)	36 (17,6)	116 (19,0)																																																																																																																																																										
Інші	11 (2,7)	4 (2,0)	15 (2,5)																																																																																																																																																										
Азіати	5 (1,2)	6 (2,9)	11 (1,8)																																																																																																																																																										
Автохтонні мешканці Гавайських та інших Тихоокеанських островів	3 (0,7)	0	3 (0,5)																																																																																																																																																										
Американські індіанці чи автохтонні мешканці Аляски	1 (0,2)	0	1 (0,2)																																																																																																																																																										
Незастосовне	0	0	0																																																																																																																																																										
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )																																																																																																																																																													
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)																																																																																																																																																										
<30	23 (5,7)	15 (7,4)	38 (6,2)																																																																																																																																																										
30 – <35	126 (31,0)	58 (28,4)	184 (30,1)																																																																																																																																																										
35 – <40	136 (33,4)	76 (37,3)	212 (34,7)																																																																																																																																																										
≥ 40	122 (30,0)	55 (27,0)	177 (29,0)																																																																																																																																																										
Куріння																																																																																																																																																													
N	407 (100)	204 (100)	611 (100)																																																																																																																																																										
Ніколи не кури́в	298 (73,2)	144 (70,6)	442 (72,3)																																																																																																																																																										
Кури́в раніше	88 (21,6)	47 (23,0)	135 (22,1)																																																																																																																																																										

	Поточний курець	21 ( 5,2)	13 ( 6,4)	34 ( 5,6)
	N: кількість добровольців, %: відсоток від кількості добровольців, ІМТ: індекс маси тіла. Для підсумку були використані дані останнього наявного та відповідного вимогам спостереження до візиту для рандомізації чи під час цього візиту.			
20. Результати ефективності	<p>В цьому дослідженні вплив семаглутиду, по 2,4 мг, при введенні один раз на тиждень, в якості додатку до ППТ, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням, оцінювали в порівнянні з плацебо. Оцінювана величина «стратегія терапії» (принцип потреби в терапії) була первинною оцінюваною величиною, вона відображає ефект введення семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, включно з ефектами початку будь-якої іншої терапії в зв'язку з ожирінням, усім рандомізованим добровольцям без урахуванням передчасної відміни досліджуваного препарату. Гіпотетична оцінювана величина (принцип в період терапії) відображає вплив терапії на добровольців в період отримання досліджуваного препарату без урахування впливу іншої терапії в зв'язку з ожирінням. Підтверджувальна оцінка ґрунтувалась на оцінюваній величині «стратегія терапії».</p> <p>За період від до початку терапії до 68 тижня перевага семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, була підтверджена результатами заздалегідь визначеного статистичного ієрархічного аналізу з фіксованою послідовністю наступних первинних та підтверджувальних вторинних кінцевих параметрів:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. зміна маси тіла (%)</li> <li>2. досягнення зменшення маси тіла на <math>\geq 5\%</math></li> <li>3. досягнення зменшення маси тіла на <math>\geq 10\%</math></li> <li>4. досягнення зменшення маси тіла на <math>\geq 15\%</math></li> <li>5. зміна об'єму талії</li> <li>6. зміна систолічного артеріального тиску</li> <li>7. зміна оцінки фізичного функціонування за анкетною SF-36</li> </ol> <p>Результати, разом з пов'язаними кінцевими параметрами, наведені нижче.</p> <p><b>Маса тіла</b></p> <p>Результати за кінцевими параметрами, пов'язаними з масою тіла, наведені в Таблиці 3, висновки підсумовані нижче.</p> <p><b>Первинний кінцевий параметр – зміна маси тіла (%) та зменшення маси тіла на <math>\geq 5\%</math> через 68 тижнів</b></p> <p><input type="checkbox"/> Перевага семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, за показниками зміни маси тіла (%), за період від до початку терапії до тижня 68, а також зменшення маси тіла на <math>\geq 5\%</math> через 68 тижнів, була підтверджена.</p> <p><input type="checkbox"/> Цей висновок був підтверджений результатами заздалегідь визначеного аналізу чутливості.</p> <p><b>Інші кінцеві параметри ефективності, пов'язані з масою тіла, – підтверджувальні та підтримувальні вторинні кінцеві параметри</b></p> <p>Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо за впливом на масу тіла була підтверджена результатами аналізу даних за пов'язаними з масою тіла вторинними кінцевими параметрами ефективності:</p> <p><input type="checkbox"/> Кількість добровольців, що досягли заздалегідь визначеного категорійного зменшення маси тіла на <math>\geq 10\%</math>, <math>\geq 15\%</math> та <math>20\%</math> через 68 тижнів, була більшою при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо.</p> <p><input type="checkbox"/> Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо, за зміною</p>			

середньої окружності талії через 68 тижнів в порівнянні з показниками до початку терапії, була підтверджена.

□ Зниження середнього значення ІМТ та маси тіла (кг) за період від до початку терапії до 68 тижня, а також зменшення маси тіла за період від до початку терапії до 8 тижня, було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо.

Таблиця 3. Результати аналізу даних за кінцевими параметрами, пов'язаними з масою тіла – підтверджувальні та допоміжні кінцеві параметри

	Сема 2,4 мг	Плацебо
Кількість добровольців	407	204
Маса тіла до початку терапії (кг) - середнє значення (СВ) (1)	106,9 (22,8)	103,7 (22,9)
<b>МАСА ТІЛА (%) – ПЕРВИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>		
Оцінювана величина “стратегія терапії” [2]		
Зміна до початку терапії (%) до тижня 68	-15,97	-5,70
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD (%-пунктів), [95% ДІ], р-рівень		-10,27 [-11,97;-8,57] < 0,0001
Гіпотетична оцінювана величина [2]		
Зміна до початку терапії (%) до тижня 68	-17,64	-4,97
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD (%-пунктів), [95% ДІ], р-рівень		-12,67 [-14,34;-11,00] <0,0001
<b>ЗНИЖЕННЯ МАСИ ТІЛА НА ≥ 5 % – ПЕРВИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>		
Кількість добровольців (%) [1]	86,6	47,6
Оцінювана величина “стратегія терапії” [2]		
Ймовірність через 68 тижнів	5,59	0,91
Сема по 2,4 мг / плацебо, коефіцієнт шансів, [95% ДІ], р-рівень		6,11 [4,04;9,26] <0,0001
Кількість добровольців (%) [1]	89,8	50,0
Гіпотетична оцінювана величина [2]		
Ймовірність через 68 тижнів	8,37	0,72
Сема по 2,4 мг / плацебо, коефіцієнт шансів, [95% ДІ], р-рівень		11,67 [7,64;17,81] <0,0001
<b>ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ - ОЦІНЮВАНА ВЕЛИЧИНА «СТРАТЕГІЯ ТЕРАПІЇ»</b>		
<b>ЗНИЖЕННЯ МАСИ ТІЛА НА ≥ 10 % – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ</b>		
Кількість добровольців (%) [1]	75,3	27,0
Ймовірність через 68 тижнів [2]	2,70	0,37
Сема по 2,4 мг / плацебо, коефіцієнт шансів, [95% ДІ], р-рівень		7,36 [4,93;10,99] <0,0001
<b>МАСА ТІЛА ЗНИЖЕННЯ НА ≥ 15 % – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ</b>		
Кількість добровольців (%) [1]	55,8	13,2
Ймовірність через 68 тижнів [2]	1,15	0,15
Сема по 2,4 мг / плацебо, коефіцієнт шансів, [95% ДІ], р-рівень		7,87 [4,90;12,63] <0,0001
<b>ОКРУЖНІСТЬ ТАЛІЇ – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ</b>		
До початку терапії (см) – середнє (СВ) (1)	113,6 (15,1)	111,8 (16,2)
Зміна до початку терапії до тижня 68 (см) [2]	-14,61	-6,27
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD (см), [95 % ДІ], р-рівень		-8,34 [-10,08;-6,59] <0,0001
<b>Маса тіла (кг) – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>		
До початку терапії (кг) - середнє значення	106,9 (22,8)	103,7 (22,9)

(СВ) (1)		
Зміна до початку терапії до тижня 68 (кг) [2]	-16,82	-6,22
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD (кг), [95% ДІ], р-рівень		-10,60 [-12,46;-8,75] <0,0001
ІМТ (мг / м <sup>2</sup> ) – допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії (кг/м <sup>2</sup> ) - середнє значення (СВ) (1)	38,1 (6,7)	37,8 (6,9)
Зміна до початку терапії до тижня 68 (кг/м <sup>2</sup> ) [2]	-6,00	-2,23
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD (кг/м <sup>2</sup> ), [95% ДІ], р-рівень		-3,77 [-4,44;-3,10] <0,0001
Маса тіла(%) – допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії (%) - середнє значення (СВ) (1)	106,9 (22,8)	103,7 (22,9)
Зміна за період від до початку терапії до 8 тижні 8 (кг) [2]	-7,78	-6,05
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD (%), [95% ДІ], р-рівень		-1,73 [-2,29;-1,16] <0,0001
Зниження маси тіла на ≥20 % – допоміжний вторинний кінцевий параметр		
Кількість добровольців (%) [1]	35,7	3,7
Коефіцієнт шансів через 68 тижнів (з тижня 0) (2)	0,51	0,04
Сема по 2,4 мг / плацебо, коефіцієнт шансів, [95% ДІ], р-рівень		13,73 [6,23;30,29] <0,0001
[1] спостережені значення; [2] розраховані значення ДІ: довірчий інтервал; ІМТ: індекс маси тіла; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів, Сема: Семаглутид; СВ: стандартне відхилення		

#### Фактори ризику для серцево-судинної системи

Результати аналізу даних щодо факторів ризику для серцево-судинної системи наведені в Таблиці 4, висновки підсумовані нижче.

Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з результатами при отриманні плацебо, за показниками зміни САТ за період від до початку терапії до 68 тижня була підтверджена.

Зниження ДАТ було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.

Більшою була і зміна за період від до початку терапії до 68 тижня, за показниками вмісту загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПДНЩ, вільних жирних кислот та тригліцеридів, а також вмісту біомаркерів, пов'язаних з ризиком для серцево-судинної системи (СРБ та ПАІ-1) при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з результатами при отриманні плацебо.

Зміна вмісту холестерину ЛПВЩ виявлена не була.

Таблиця 4. Результати оцінки даних за факторами ризику для серцево-судинної системи – підтверджувальні та допоміжні кінцеві параметри – оцінювана величина «стратегія терапії»

	Сема 2,4 мг	Плацебо
<b>АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК</b>		
<b>СИСТОЛІЧНИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК (мм рт.ст.) – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ</b>		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	124 (15)	124 (15)
Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	-5,55	-1,62
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		-3,94 [-6,36;-1,52] 0,0014
Діастолічний артеріальний тиск (мм рт.ст.) - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	80 (10)	81 (10)

Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	-3,01	-0,77
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		-2,24 [-3,90;-0,58] 0,0082
<b>ВМІСТ ЛПІДІВ НАТЦЕ</b>		
<b>Загальний холестерин (ммоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	4,80 (19,8)	4,89 (20,6)
Коефіцієнт співвідношення за період від до початку терапії до тижня 68 [2]	0,96	1,02
Сема 2,4 мг / Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], р-рівень		0,94 [0,92;0,97] <0,0001
<b>Холестерин ЛПВЩ (ммоль/л)- допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>		
До початку терапії - геометричне середнє (КВ) [1]	1,3 (24,0)	1,3 (22,6)
Коефіцієнт співвідношення за період від до початку терапії до тижня 68 [2]	1,07	1,05
Сема 2,4 мг / Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], р-рівень		1,01 [0,98;1,05] 0,3899
<b>Холестерин ЛПНЩ (ммоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>		
До початку терапії - геометричне середнє (КВ) [1]	2,8 (30,3)	2,9 (31,2)
Коефіцієнт співвідношення за період від до початку терапії до тижня 68 [2]	0,95	1,03
Сема 2,4 мг / Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], р-рівень		0,93 [0,89;0,97] 0,0005
<b>Холестерин ЛПДНЩ (ммоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>		
До початку терапії - геометричне середнє (КВ) [1]	0,55 (49,7)	0,56 (44,5)
Коефіцієнт співвідношення за період від до початку терапії до тижня 68 [2]	0,77	0,93
Сема 2,4 мг / Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], р-рівень		0,83 [0,77;0,89] <0,0001
<b>Вільні жирні кислоти (ммоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>		
До початку терапії - геометричне середнє (КВ) [1]	0,42 (59,4)	0,39 (64,8)
Коефіцієнт співвідношення за період від до початку терапії до тижня 68 [2]	0,88	1,04
Сема 2,4 мг / Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], р-рівень		0,85 [0,75;0,96] 0,0076
<b>Тригліцериди (ммоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>		
До початку терапії - геометричне середнє (КВ) [1]	1,21 (50,3)	1,25 (44,4)
Коефіцієнт співвідношення за період від до початку терапії до тижня 68 [2]	0,77	0,91
Сема 2,4 мг / Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], р-рівень		0,83 [0,77;0,89] <0,0001
<b>БІОМАРКЕРИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ДЛЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ</b>		
<b>hsСрб (мг/л) – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>		
До початку терапії - геометричне середнє (КВ) [1]	4,52 (142,1)	4,35 (129,9)
Коефіцієнт співвідношення за період від до початку терапії до тижня 68 [2]	0,40	0,77
Сема 2,4 мг / Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], р-рівень		0,52 [0,45;0,61] <0,0001
<b>пАІ-1 (АУ/МЛ) – допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>		

До початку терапії - геометричне середнє (КВ) [1]	16,24 (73,2)	17,52 (67,1)
Коефіцієнт співвідношення за період від до початку терапії до тижня 68 [2]	0,91	1,31
Сема 2,4 мг / Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], р-рівень		0,70 [0,63;0,78] <0,0001
[1] спостережені значення; [2] розраховані значення ДІ: довірчий інтервал; КВ: коефіцієнт варіації; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів, Сема: Семаглутид; СВ: стандартне відхилення		

### Оцінки клінічних результатів

Результати оцінки клінічних результатів наведені в Таблиці 5, висновки підсумовані нижче.

□ Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо за період від до початку терапії до 68 тижня не була продемонстрована оцінками фізичного функціонування, анкета SF-36.

□ В цілому, кількість добровольців, що досягли критерію «наявність відповіді», зростання оцінки фізичного функціонування, анкета SF-36, щонайменше на 4,3-бали, була однаковою за період від до початку терапії до 68 тижня при отриманні семаглутиду по 2,4 мг та при отриманні плацебо.

□ В цілому, різниця при отриманні різних препаратів оцінки за усіма розділами анкети SF-36 та підсумкових оцінок за різними компонентами свідчила на користь семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо.

Таблиця 5. Результати аналізу кінцевих параметрів, оцінюваних за анкетною SF-36 – підтверджувальні та допоміжні вторинні кінцеві параметри – оцінювана величина “стратегія терапії”

	Сема 2,4 мг	Плацебо
<b>АНКЕТА SF-36 ФІЗИЧНЕ ФУНКЦІОНУВАННЯ – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ</b>		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	51,9 (6,7)	52,1 (6,8)
Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	2,41	1,57
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		0,84 [-0,23;1,92] 0,1249
Анкета SF-36 фізичне функціонування, оцінка > 4,3 пунктів - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
Кількість добровольців (%) [1]	23,6	19,9
Коефіцієнт шансів, тиждень 68	0,26	0,19
Сема по 2,4 мг / плацебо, коефіцієнт шансів, [95% ДІ], р-рівень		1,40 [0,80;2,44] 0,2339
Анкета SF-36, вплив фізичного стану на ролеве функціонування - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	52,9 (6,5)	52,7 (6,6)
Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	1,75	0,75
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		1,00 [-0,25;2,26] 0,1178
Анкета SF-36, інтенсивність болю - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	53,1 (7,5)	53,1 (7,8)
Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	1,23	0,37
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		0,86 [-0,53;2,25] 0,2251
Анкета SF-36, загальний стан здоров'я - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	53,2 (7,9)	53,3 (8,6)
Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	3,15	1,77
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		1,38 [0,11;2,66] 0,0337
Анкета SF-36, енергійність - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	54,6 (8,3)	54,7 (8,6)
Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	2,15	0,37

Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		1,78 [0,20;3,36] 0,0270
Анкета SF-36, соціальне функціонування - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	54,3 (5,4)	53,9 (6,2)
Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	0,23	-2,18
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		2,41 [1,01;3,80] 0,0007
Анкета SF-36, вплив емоційного стану на функціонування - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	54,2 (4,9)	53,6 (5,3)
Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	-0,49	-1,93
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		1,44 [0,02;2,85] 0,0465
Анкета SF-36, психічне здоров'я - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	55,7 (5,5)	55,8 (5,8)
Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	-0,38	-1,92
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		1,54 [-0,03;3,11] 0,0546
Анкета SF-36, підсумкова оцінка фізичного компонента - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	51,6 (6,9)	51,7 (7,3)
Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	2,98	2,29
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		0,69 [-0,54;1,92] 0,2720
Анкета SF-36, підсумкова оцінка психічного компонента - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	55,7 (5,3)	55,4 (6,1)
Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	-0,82	-2,87
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		2,06 [0,47;3,64] 0,0113
[1] спостережені значення; [2] розраховані значення ДІ: довірчий інтервал; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів, Сема: Семаглутид; SF-36: коротка форми анкети 36 ред. 2.0; СВ: стандартне відхилення		

#### Метаболізм глюкози

Результати аналізу даних за кінцевими параметрами, пов'язаними з метаболізмом глюкози, наведені в Таблиці 6, висновки підсумовані нижче.

□ Покращення метаболізму глюкози, оцінка за вмістом HbA<sub>1c</sub>, глюкози в плазмі крові натще та інсуліну в сироватці крові натще, за період від до початку терапії до 68 тижня було більш істотним при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.

Таблиця 6. Результати оцінки метаболізму глюкози – допоміжні вторинні кінцеві параметри – оцінювана величина “стратегія терапії”

	Сема 2,4 мг	Плацебо
HbA <sub>1c</sub> (%) - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	5,7 (0,3)	5,8 (0,3)
Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	-0,51	-0,27
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		-0,24 [-0,29;-0,19] <0,0001
Вміст глюкози в плазмі крові натще (ммоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	5,2 (0,5)	5,2 (0,5)
Зміна до початку терапії до тижня 68	-0,37	-0,04

	[2]					
	Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		-0,34 [-0,45;-0,22] <0,0001			
	Вміст інсуліну в сироватці крові натще (пмоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр					
	До початку терапії - Середнє значення (СВ) (1)	90,1 (59,5)	92,6 (61,0)			
	Зміна до початку терапії до тижня 68 [2]	0,68	0,85			
	Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		0,80 [0,70;0,91] 0,0011			
	[1] спостережені значення; [2] розраховані значення ДІ: довірчий інтервал; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів, Сема: Семаглутид; СВ: стандартне відхилення					
21. Результати безпеки	<p><b>Усі побічні реакції</b></p> <p>ПР, повідомлені в цьому дослідженні, відповідали очікуваним для популяції включених добровольців та досліджуваних препаратів.</p> <p>□ Кількість добровольців з ПР при отриманні семаглутиду по 2,4 мг та плацебо (95,8 % в порівнянні з 96,1 %) була подібною, втім частота реакцій при отриманні семаглутиду (766,9 в порівнянні з 506,9 реакцій/100 РУЕ [пацієнто-років експозиції]), що було зумовлено, в першу чергу, ПР з боку шлунково-кишкового тракту (семаглутид, по 2,4 мг: 82,8 %, 334,5 реакцій на 100 РУЕ; плацебо: 63,2 %, 127,4 реакцій на 100 РУЕ); найчастішими реакціями з боку шлунково-кишкового тракту були нудота, закріп, діарея та блювання.</p> <p>□ В обох терапевтичних групах більшість ПР були несерйозними, низького чи середнього ступеня тяжкості, реакції минули.</p> <p>□ Окрім реакцій з боку шлунково-кишкового тракту іншими частими ПР (про які повідомили <math>\geq 5</math> % добровольців з будь-якої з терапевтичних груп) були головний біль, запаморочення, втомлюваність, вірусний гастроентерит, інфекції сечових шляхів та зниження апетиту, ці реакції при отриманні семаглутиду по 2,4 мг були частішими, ніж при отриманні плацебо. Усі ці ПР, за винятком двох, були несерйозними, більшість з них були низького чи середнього ступеня тяжкості, реакції минули, дві реакції призвели до скасування подальшого застосування досліджуваного препарату. Щодо решти частих ПР кількість добровольців з реакціями та частота реакцій при отриманні семаглутиду по 2,4 мг були такими ж чи нижчими, ніж в групі плацебо.</p> <p>□ Було повідомлено про 55 СПР у 37 добровольців (9,1 %) з групи семаглутиду та про сім СПР у шістьох добровольців (2,9 %) з групи плацебо. Найчастішими СПР були порушення, пов'язані з жовчним міхуром, в першу чергу холелітіаз та холецистит/гострий холецистит, усі реакції минули після холецистектомії. Інші СПР були розподілені за різними явищами, більшість з них не мали очевидного причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваним препаратом. Одна СПР з групи семаглутиду по 2,4 мг призвела до скасування подальшого застосування препарату, усі СПР, за винятком одного, в кожній терапевтичній групі, минули.</p> <p>□ Випадки смерті в період участі в дослідженні були відсутні.</p> <p>□ Кількість добровольців, яким було скасоване подальше введення препарату внаслідок ПР в групі семаглутиду по 2,4 мг, була більшою в групі плацебо (5,9 % в порівнянні з 2,9 %), в першу чергу внаслідок порушень з боку шлунково-кишкового тракту).</p> <p>Таблиця 7. Огляд побічних реакцій</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Сема, 2,4 мг</td> <td>Плацебо</td> </tr> </table>				Сема, 2,4 мг	Плацебо
	Сема, 2,4 мг	Плацебо				

	N	%	E	R	N	%	E	R
Кількість добровольців	407				204			
Пацієнто-років експозиції (PYE)	526,1				261,4			
Пацієнто-років спостереження (PYO)	563,3				283,0			
Побічні реакції (OT)	390	95,8	4035	766,9	196	96,1	1325	506,9
Серйозні побічні реакції (OT)	37	9,1	55	10,5	6	2,9	7	2,7
Явища з летальним наслідком (IT)	0				0			
Ступінь тяжкості								
Високий (OT)	62	15,2	120	22,8	12	5,9	13	5,0
Середній (OT)	281	69,0	1326	252,0	132	64,7	428	163,7
Низький (OT)	373	91,6	2589	492,1	180	88,2	884	338,2
Причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом								
Ймовірний (OT)	183	45,0	694	131,9	44	21,6	107	40,9
Можливий (OT)	284	69,8	1262	239,9	98	48,0	216	82,6
Малоймовірний (OT)	362	88,9	2077	394,8	189	92,6	998	381,8
Відсутній (OT)	2	0,5	2	0,4	4	2,0	4	1,5
Скасування подальшого введення препарату (OT)	24	5,9	34	6,5	6	2,9	6	2,3

N: кількість добровольців, у яких виникла щонайменше одна реакція, %: відсоток добровольців, у яких виникла щонайменше одна реакція, E: кількість реакцій; R: частота реакцій на 100 років. PYO: тривалість періоду «протягом дослідження», в роках. PYE: тривалість періоду «протягом терапії», в роках. OT: в період терапії. IT: в період участі в дослідженні. Побічні реакції в період терапії починались в період терапії. Часова точка класифікована, як в період терапії, якщо досліджуваний препарат був введений в період попередніх 49 днів. MedDRA (Медичний словник для регуляторної діяльності), редакція 22.1

#### Побічні реакції особливого інтересу

□ Частота повідомлень про ПР за більшістю сфер безпеки особливого інтересу були однаковою чи нижчою в групі семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з групою плацебо. За винятком порушень з боку шлунково-кишкового тракту, кількість добровольців, у яких виникали реакції, та частота реакцій при отриманні семаглутиду по 2,4 мг були більшими за наступними реакціями:

□ Порушення, пов'язані з жовчним міхуром: 4,9 % в порівнянні з 1,5 %.

□ Усі новоутворення (доброякісні та злоякісні): 10,6 % в порівнянні з 7,4 %; втім за злоякісними новоутвореннями різниця виявлена не була (0,7 % в порівнянні з 0,5 %).

□ Порушення з боку психічної системи: 14,7 % в порівнянні з 11,8 %.

□ Передозування: 1,5 % в порівнянні з 0,5 %; усі випадки були випадковими та не пов'язаними з досліджуваним препаратом.

Менше з тим, очевидна різниця відповідає дуже низькій кількості добровольців.

Таблиця 8. Резюме побічних реакцій за зонами безпеки особливого інтересу

	Сема, 2,4 мг				Плацебо			
	N	%	E	R	N	%	E	R
Кількість добровольців	407				204			
Пацієнто-років експозиції (PYE)	526,				261,			

	1				4			
Пацієнто-років спостереження (PYO)	563, 3				283, 0			
Побічні реакції (за сферами безпеки особливого інтересу ОТ)								
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ОТ)	337	82,8	1760	334, 5	129	63,2	333	127, 4
Порушення, пов'язані з жовчним міхуром (ОТ)	20	4,9	24	4,6	3	1,5	3	1,1
Гострий панкреатит (ОТ) #	0				0			
Порушення з боку серцево-судинної системи (ІТ)	40	9,8	50	8,9	22	10,8	27	9,5
Усі новоутворення (ІТ)	43	10,6	52	9,2	15	7,4	17	6,0
Злоякісні новоутворення (ІТ)	3	0,7	3	0,5	1	0,5	1	0,4
Явища з боку печінки (ОТ)	8	2,0	9	1,7	4	2,0	5	1,9
Гостра ниркова недостатність (ОТ)	0				0			
Гіпоглікемія (ОТ)	2	0,5	2	0,4	0			
Реакції на ділянці ін'єкції (ОТ)	22	5,4	31	5,9	12	5,9	16	6,1
Алергічні реакції (ОТ)	35	8,6	41	7,8	19	9,3	19	7,3
Порушення з боку психічної системи (ОТ)	60	14,7	97	18,4	24	11,8	31	11,9
Рідкісні реакції (ОТ)	4	1,0	5	1,0	0			
Помилки при застосуванні препарату (ОТ)	6	1,5	6	1,1	3	1,5	3	1,1
Передозування (ОТ)	6	1,5	6	1,1	1	0,5	1	0,4
Неправильне застосування чи зловживання (ОТ)	0				0			
Підозра на перенесення збудника інфекції з досліджуваним лікарським препаратом (ІТ)	1	0,2	1	0,2	0			

N: кількість добровольців, у яких виникло щонайменше одна реакція; %: відсоток добровольців, у яких виникла щонайменше одна реакція; E: кількість реакцій; R: частота реакцій на 100 років. PYO: тривалість періоду «протягом дослідження», в роках. PUE: тривалість період «протягом терапії», в роках. ОТ: в період терапії. ІТ: в період участі в дослідженні. # гострий панкреатит, підтверджений комітетом з оцінки явищ (EAC). Побічні реакції в період терапії починались в період терапії. Часова точка класифікована, як в період терапії, якщо досліджуваний препарат був введений в період попередніх 49 днів. MedDRA редакція 22.1.

#### Клінічні лабораторні аналізи

Середній рівень ліпази зріс на 31 %, а амілази на 12 % у добровольців з груп отримання семаглутиду по 2,4 мг, тоді як у добровольців з групи плацебо вміст ліпази та амілази був, в цілому стабільним. ПР «гострий панкреатит» були відсутні.

Помітна зміна вмісту кальцитоніну у добровольців обох терапевтичних груп в період участі в дослідженні виявлена не була.

Проблеми безпеки не були виявлені за середніми змінами решти лабораторних параметрів чи змінами за період від до початку терапії і до 68 тижня кількості добровольців з результатами лабораторних аналізів, що виходять за межі діапазону норми, за жодним лабораторним параметром.

#### Головні показники життєдіяльності організму

Середнє спостережене збільшення частоти пульсу становило 3 удари/хв. у добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг та 2 удари/хв. у добровольців з групи плацебо через 68 тижнів в порівнянні з показниками до початку терапії.

В цілому було повідомлено про п'ять випадків вагітності в період участі в дослідженні. Відомі результати трьох вагітностей пацієнок з групи семаглутиду по 2,4 мг: один спонтанний аборт, один запланований

	<p>аборт, одна вагітність тривала.</p> <p><input type="checkbox"/> Клінічно значуща різниця при отриманні різних препаратів за результатами ЕКГ, лікарських обстежень та оцінок психічного стану виявлена не була.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>За результатами цього дослідження, проведеного з включенням добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, рандомізованих для отримання семаглутиду, по 2,4 мг, чи плацебо, в якості додатку до ІПТ, включно з НКД, протягом вісьмох тижнів, було зроблено наступні висновки:</p> <p><input type="checkbox"/> Ефективність семаглутиду по 2,4 мг перевищувала ефективність плацебо за показниками зниження маси тіла (-15,97 % в порівнянні з -5,70 %; ETD: -10,27 % [-11,97; -8,57]<sub>95% ДІ</sub>), включно з показником наявності відповіді, зниження маси тіла на 5 %, 10 % та 15 %, зменшення окружності талії та зниження систолічного артеріального тиску.</p> <p>o Перевага за оцінками фізичного функціонування, анкета SF-36, підтверджена не була.</p> <p>o Покращення спостерігали за іншими факторами ризику для серцево-судинної системи, метаболізмом глюкози, оцінками за іншими розділами анкети SF-36 при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.</p> <p><input type="checkbox"/> Профіль безпеки та переносимості відповідав такому при застосуванні інших препаратів класу агоністів ГПП-1Р.</p> <p><input type="checkbox"/> При отриманні семаглутиду по 2,4 мг кількість СПР була більшою, ніж при отриманні плацебо.</p> <p>o Найбільшою була частота СПР «порушення, пов'язані з жовчним міхуром», усі реакції минули після холецистектомії.</p> <p>o Решта СПР була розподілена за різними типами реакцій, більшість з них не мала очевидного причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваним препаратом.</p> <p>o Більшість СПР минула, реакції не стали причиною скасування подальшого введення досліджуваного препарату.</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 №25**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Ефективність та безпека семаглутиду, по 2,4 мг, один раз на тиждень для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, які досягли цільової дози у вступний період. Пошукове дослідження для оцінки того, наскільки семаглутид допомагає знизити масу тіла добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням NN9536-4376 (КРОК 4)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 04 червня 2018 Дата первинного завершення: 22 лютого 2020 Дата глобального завершення: 20 березня 2020
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Данія, Ізраїль, Нідерланди, Португалія, Південна Африка, Іспанія, Швеція, Швейцарія, Україна, Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних	В цілому, було заплановано рандомізувати 750 добровольців; був проведений скринінг 1051 добровольця, 902 були включені у вступний період та отримували препарат, 803 були рандомізовані. В цілому, 98,5 % добровольців завершили участь в дослідженні. Таблиця 1. Інформація щодо добровольців

	Сема, 2,4 мг N (%)	Плацебо N (%)	В цілому N (%)
Проведений скринінг			1051
Відсіяні за результатами скринінгу			129
Відсторонені до рандомізації			10
Включені у вступний період	902 (100)		
Включені у вступний період з порушенням критеріїв включення чи не включення та/або вступного періоду	14 (1,6)		
Отримували препарат протягом вступного періоду	902 (100)		
Набір даних для аналізу безпеки	902 (100)		
Подальше отримання досліджуваного препарату скасоване до рандомізації	99 (11,0)		
Первинна причина скасування досліджуваного препарату			
Побічні реакції	48 (5,3)		
Порушення протоколу	1 (0,1)		
Планування вагітності	1 (0,1)		
Вагітність	1 (0,1)		
Відсіяні за результатами вступного періоду	19 (2,1)		
Виникнення проблеми безпеки за оцінкою, наданою дослідником	2 (0,2)		
Відкликання поінформованої згоди	11 (1,2)		
Втрачений контакт для подальшого спостереження	8 (0,9)		
Інші причини	9 (1,0)		
Вибули до рандомізації	99 (11,0)		
Первинна причина вибуття з дослідження	99 (11,0)		
Відсіяні за результатами вступного періоду			
Рандомізовані	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Рандомізовані з порушенням критеріїв включення чи не включення та/або рандомізації	4 (0,7)	4 (1,5)	8 (1,0)
Набори даних для аналізу	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Повний набір даних для аналізу	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Набір даних для аналізу безпеки	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Отримували препарат після рандомізації	534 (99,8)	268 (100)	802 (99,9)
Завершили терапію після рандомізації			
Отримували препарат станом на 68 тиждень (завершили терапію)	504 (94,2)	237 (88,4)	741 (92,3)
Після принаймні однієї тимчасової перерви введення препарату	31 (5,8)	15 (5,6)	46 (5,7)
Здійснили візит після завершення терапії без попереднього скасування досліджуваного препарату	504 (94,2)	237 (88,4)	741 (92,3)
Подальше введення досліджуваного препарату скасоване	31 (5,8)	31 (11,6)	62 (7,7)
Первинна причина скасування подальшого введення досліджуваного препарату			
Побічні реакції	13 (2,4)	6 (2,2)	19 (2,4)
Порушення протоколу	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Інше	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Вагітність	2 (0,4)	0	2 (0,2)
Відкликання поінформованої згоди	1 (0,2)	1 (0,4)	2 (0,2)
Втрачений контакт для подальшого спостереження	2 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)
Інше	12 (2,2)	23 (8,6)	35 (4,4)
Здійснили візит після завершення терапії після	23 (4,3)	20 (7,5)	43 (5,4)

	скасування подальшого отримання досліджуваного препарату			
	Завершили участь в дослідженні після рандомізації			
	Здійснили візит після завершення участі в дослідженні (завершили участь в дослідженні)	527 (98,5)	260 (97,0)	787 (98,0)
	Здійснили візит після завершення участі в дослідженні та візит після завершення терапії без попереднього скасування досліджуваного препарату	503 (94,0)	237 (88,4)	740 (92,2)
	Відсторонені від подальшої участі в дослідженні	8 (1,5)	8 (3,0)	16 (2,0)
	Первинна причина відсторонення від подальшої участі в дослідженні			
	За бажанням добровольця	2 (0,4)	4 (1,5)	6 (0,7)
	Втрачений контакт для подальшого спостереження	5 (0,9)	3 (1,1)	8 (1,0)
	Смерть	1 (0,2)	1 (0,4)	2 (0,2)
	Відсторонені від подальшої участі в дослідженні до 68 тижня	7 (1,3)	8 (3,0)	15 (1,9)
	Відсторонені від подальшої участі в дослідженні без попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	1 (0,2)	1 (0,4)	2 (0,2)
	<p>N: кількість добровольців, %: відсоток від добровольців, включених у вступний період або від рандомізованих добровольців.</p> <p>Вступний період починається з візиту в тиждень 0.</p> <p>Часові точки класифікували, як точки в період терапії, якщо досліджуваний препарат був отриманий, незалежно від дози, в період попередніх 14 днів. «Скасування подальшого отримання досліджуваного препарату» означає, що доброволець припинив введення досліджуваного препарату та не відновив його введення, отже, не може бути класифікований як такий, що «отримував препарат» на час рандомізації (тиждень 20)/завершення терапії (тиждень 68). Тимчасове припинення – пропуск введення щонайменше двох доз досліджуваного препарату поспіль та відновлення подальшого введення до завершення терапії (тиждень 68).</p> <p>Вказані лише причини скасування досліджуваного препарату чи відсторонення від подальшої участі в дослідженні, фактично зареєстровані принаймні для одного добровольця.</p>			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна задача:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Пов'язані з ефективністю: від рандомізації (тиждень 20) до тижня 68</p> <p>Порівняння впливу п/ш введення семаглутиду дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень та плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, на масу тіла добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, які досягли цільової дози семаглутиду у вступному періоді.</p> <p><b>Вторинні задачі:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Пов'язані з ефективністю: від рандомізації (тиждень 20) до тижня 68</p> <p>Порівняння впливу семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням, які досягли цільової дози семаглутиду у вступному періоді, на наступні параметри:</p> <p><input type="checkbox"/> фактори ризику для серцево-судинної системи</p> <p><input type="checkbox"/> оцінка клінічних результатів</p> <p><input type="checkbox"/> метаболізм глюкози</p> <p><input type="checkbox"/> пов'язані з ефективністю: за період від тижня 0 до тижня 68</p> <p>Оцінки впливу п/ш введення семаглутиду дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення</p>			

фізичної активності, на масу тіла добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, які досягли цільової дози семаглутиду у вступному періоді.

□ Безпека та переносимість: за період від тижня 0 до рандомізації (тиждень 20)

Оцінки безпеки та переносимості п/ш введення семаглутиду дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, протягом вступного періоду.

□ Безпека та переносимість: за період після рандомізації (тиждень 20) до тижня 75

Порівняння безпеки та переносимості семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо до семаглутиду, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, які досягли цільової дози семаглутиду у вступному періоді.

#### **Оцінювані величини**

Кінцеві параметри, пов'язані з ефективністю, оцінювали за двома заздалегідь визначеними оцінюваними величинами (стратегія терапії та гіпотетична оцінювана величина), призначеними для розгляду задач дослідження за двома аспектами впливу семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг.

#### **Первинна оцінювана величина (оцінювана величина стратегія терапії)**

Ця оцінювана величина призначена для кількісного визначення середнього впливу семаглутиду, в порівнянні з плацебо, після 48 тижнів введення семаглутиду цільовою дозою, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, на усіх рандомізованих добровольців незалежно від дотримання ними рекомендованого терапевтичного режиму, за умови, що добровольці досягли цільової дози семаглутиду протягом 20 тижневого вступного періоду зі збільшенням дози семаглутиду, та незалежно від початку інших заходів проти ожиріння (лікарські препарати для зниження маси тіла чи бариатрична хірургія) (оцінювана величина «стратегія терапії»).

Первинна оцінювана величина стосується усіх задач, пов'язаних з ефективністю, за винятком вторинної задачі «Пов'язані з ефективністю: від тижня 0 до тижня 68».

#### **Вторинна оцінювана величина (гіпотетична оцінювана величина)**

Ця оцінювана величина призначена для кількісного визначення середнього впливу семаглутиду, в порівнянні з плацебо до семаглутиду, після 48 тижнів отримання семаглутиду цільовою дозою, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, на усіх рандомізованих добровольців, які дотримувались терапевтичного режиму, відповідно до рандомізації протягом усіх 48 тижнів після досягнення цільової дози семаглутиду протягом 20 тижневого вступного періоду зі збільшенням дози семаглутиду, без початку інших заходів проти ожиріння (лікарські препарати для зниження маси тіла чи бариатрична хірургія) («гіпотетична» оцінювана величина).

Вторинна оцінювана величина стосується усіх задач, пов'язаних з ефективністю, за винятком вторинної задачі «Пов'язані з ефективністю: від тижня 0 до тижня 68».

	<p><b>Третинна оцінювана величина (оцінювана величина стратегії терапії)</b> Ця оцінювана величина призначена для кількісного визначення середнього впливу семаглутиду після 68 тижнів отримання семаглутиду в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, на усіх рандомізованих добровольців, незалежно від дотримання терапевтичного режиму, відповідно до рандомізації, та незалежно від початку інших заходів проти ожиріння (лікарські препарати для зниження маси тіла чи бариатрична хірургія) (оцінювана величина стратегія терапії). Третинна оцінювана величина стосується усіх вторинних задач «пов'язаних з ефективністю: від тижня 0 до тижня 68».</p> <p><b>Четвертинна оцінювана величина (гіпотетична оцінювана величина)</b> Ця оцінювана величина призначена для кількісного визначення середнього впливу семаглутиду після 68 тижнів отримання семаглутиду в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, на усіх рандомізованих добровольців, за умови дотримання ними терапевтичного режиму, відповідно до рандомізації, протягом усіх 68 тижнів, без інших заходів проти ожиріння (лікарські препарати для зниження маси тіла чи бариатрична хірургія) («гіпотетична» оцінювана величина). Четвертинна оцінювана величина стосується усіх вторинних задач «пов'язаних з ефективністю: від тижня 0 до тижня 68».</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Було проведено багатоцентрове, міжнародне дослідження, що складалось з 20-тижневого вступного періоду, 48-тижневого періоду рандомізованої, подвійної сліпої, в двох групах, плацебо контрольованої терапії із застосуванням препарату підтримувальною дозою, та 7-тижневого періоду подальшого спостереження.</p> <p>Для участі у вступному періоді було заплановано залучити 900 добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, аби 750 добровольців було рандомізовано у співвідношенні 2 : 1 або для подальшого отримання сліпої семаглутиду п/ш дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, або для переведення на плацебо, один раз на тиждень протягом періоду підтримувальної терапії, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності. Для зниження ризику побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту був передбачений 16-тижневий період збільшення початкової дози протягом якого дозу збільшували поступово, один раз на тиждень, до досягнення підтримувальної дози, 2,4 мг. Добровольці, рандомізовані через 20 тижнів, для подальшого отримання семаглутиду дозою по 2,4 мг п/ш, надалі отримували препарат підтримувальною дозою, по 2,4 мг, один раз на тиждень, протягом ще 48 тижнів, до тижня 68 (завершення терапії). З урахуванням тривалого періоду напіввиведення семаглутиду, візит для подальшого обстеження (завершення участі в дослідженні) для оцінки безпеки був запланований через 7 тижнів після завершення терапії, для забезпечення повного виведення препарату та оцінки появи антитіл.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p><input type="checkbox"/> Чоловіки чи жінки віком <math>\geq 18</math> років на час підписання документа про поінформовану згоду.</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (ІМТ) <math>\geq 30,0</math> кг/м<sup>2</sup> чи <math>\geq 27,0</math> кг/м<sup>2</sup> при наявності принаймні одного з наступних, зумовлених надлишковою масою тіла, порушень (лікування в зв'язку з якими доброволець отримує чи не отримує): гіпертензія, дисліпідемія, обструктивне апное уві сні чи серцево-судинне захворювання.</p>

	<input type="checkbox"/> Наявність в анамнезі принаймні однією невдалої спроби позбавитись зайвої ваги шляхом дотримання дієти (за оцінкою, наданою добровольцем).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Семаглутид (код препарату: NNC0113-0217), вводили з використанням попередньо наповнених шприц-ручок PDS290 з 3 мл картриджами з вмістом 1,0 мг/мл чи 3,0 мг/мл семаглутиду (в залежності від рівня дози). Збільшення дози семаглутиду відбувалось протягом перших 16 тижнів, початкову дозу збільшували з інтервалом чотири тижні (до дози 0,5, 1,0, 1,7 та 2,4 мг/тиждень) з метою досягнення підтримувальної дози, 2,4 мг один раз на тиждень, через 16 тижнів. Якщо підтримувальна доза, 2,4 мг, була непереносимою для добровольця, можливо було введення нижчою дозою, по 1,7 мг семаглутиду один раз на тиждень. Інформація щодо номерів серій та терміну придатності семаглутиду наведена нижче: 1,0 мг/мл (для введення дозами по 0,25 мг та 0,5 мг один раз на тиждень): HP50620 (18 квітня 2020). 3,0 мг/мл (для введення дозами по 1,0 мг, 1,7 мг та 2,4 мг один раз на тиждень): HP50623 (13 вересня 2020), HP51338 (24 квітня 2020), HP53045 (10 грудня 2020).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо до семаглутиду вводили з використанням попередньо наповнених шприц-ручок PDS290 з 3 мл картриджами з вмістом плацебо до семаглутиду. Номери серій та термін придатності плацебо до семаглутиду (для введення дозами по 2,4 мг один раз на тиждень): HP50657 (30 жовтня 2020), HP51152 (30 жовтня 2020), HP53677 (06 червня 2021).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Первинні кінцеві параметри</b> <input type="checkbox"/> Зміна маси тіла (%) за період від рандомізації (тиждень 20) до тижня 68. <b>Підтверджувальні вторинні кінцеві параметри</b> <input type="checkbox"/> Зміна за період від рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 окружності талії, систолічного артеріального тиску, оцінки фізичного функціонування (оцінка з короткою формою 36 [SF-36]). <b>Допоміжні вторинні кінцеві параметри ефективності:</b> зміна маси тіла (%) за період від початку вступного періоду, тиждень 0, до тижня 68; зміна маси тіла (кг) та ІМТ за період від рандомізації (тиждень 20) до тижня 68; добровольці, які за період від вступного періоду (тиждень 0) досягли (так / ні) зниження маси тіла на $\geq 5\%$ , $\geq 10\%$ , $\geq 15\%$ , $\geq 20\%$ ; добровольці, маса тіла яких збільшилась за період від вступного періоду (тиждень 0) чи після рандомізації (тиждень 20) до тижня 68; зміна за період від вступного періоду (тиждень 0) до тижня 68 вмісту HbA <sub>1c</sub> , глюкози в плазмі крові натще, інсуліну в сироватці крові натще, діастолічного артеріального тиску, вмісту ліпідів, оцінки за анкетомою SF-36 (вплив фізичного стану на рольове функціонування, інтенсивність болу, загальний стан здоров'я, енергійність, вплив фізичного стану на соціальне функціонування, вплив емоційного стану на рольове функціонування, психічне здоров'я, підсумкова оцінка фізичного компонента, підсумкова оцінка психічного компонента) та значення оцінки за критерієм «наявність відповіді» за оцінкою фізичного

	функціонування, анкета SF-36.
17. Критерії оцінки безпеки	Допоміжні вторинні кінцеві параметри безпеки: кількість побічних реакцій в період терапії (ПР в період терапії), та кількість серйозних побічних реакцій (СПР) за період від вступного етапу, тиждень 0 до рандомізації (тиждень 20), зміна за період від тижня 0 до тижня 20 частоти пульсу, вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну. Кількість побічних реакцій в період терапії та серйозних побічних реакцій за період від рандомізації (тиждень 20) до тижня 75, зміна за період від тижня 20 до тижня 68 частоти пульсу, вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну.
18. Статистичні методи	<p><b>Стисла інформація щодо розрахунку статистичної сили</b></p> <p>Розрахунок об'єму вибірки, а отже, і статистичної сили, був в першу чергу спрямований на оцінку безпеки. Аналіз даних щодо переваги семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, за первинними та підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами, був проведений з дотриманням статистичної стратегії з фіксованою послідовністю. Згідно з цією стратегією аналіз даних за кінцевими параметрами здійснювали в заздалегідь визначеному ієрархічному порядку, з рівнем вірогідності 5 %, та пересувались до оцінки наступного кінцевого параметра лише після підтвердження статистично вірогідної переваги (р-рівень &lt; 5 %) за попереднім кінцевим параметром. Запланований об'єм вибірки становив 750 добровольців (500 в групі семаглутиду по 2,4 мг один раз на тиждень та 250 в групі плацебо), що забезпечувало ефективну статистичну силу (з мультиплікацією маргінальних значень) 95 % за чотирма кінцевими параметрами при проведенні процедури ієрархічного аналізу. Виходячи з припущення, що мінімум 80 % відповідатимуть критеріям рандомізації, було заплановано, що 900 добровольців почнуть введення досліджуваного препарату, аби 750 добровольців взяли участь в рандомізації. Оскільки вибір об'єму вибірки ґрунтувався в першу чергу на безпеці, додаткові сценарії для припущень не розглядали, бо загальна статистична сила була достатньо високою.</p> <p><b>Набори даних для аналізу</b></p> <p>Були визначені наступні набори даних для аналізу згідно з вимогами ICH E9 (Міжнародна конференція з рандомізації):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Повний набір для аналізу включав усіх суб'єктів, рандомізованих відповідно до принципу «намір лікувати».</li> <li><input type="checkbox"/> Набір даних для аналізу безпеки складався з даних усіх добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.</li> </ul> <p>Дані жодного з добровольців не були виключені з наборів даних для аналізу.</p> <p><b>Періоди спостереження</b></p> <p>Були визначені два періоди спостереження для оцінки ефективності та безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Період за час участі в дослідженні був визначений, як безперервний інтервал від початку вступного періоду (тиждень 0) до останнього контакту з дослідницьким центром.</li> </ul> <p>Дані за період участі в дослідженні були використані для оцінки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ефективності – спостережені значення та оцінювана величина стратегія терапії.</li> <li><input type="checkbox"/> Безпеки – випадки смерті та явища, для яких можливий тривалий</li> </ul>

латентний період до встановлення діагнозу.

Період спостереження за час отримання терапії був визначений, як інтервал від першого до останнього введення досліджуваного препарату плюс 2 – 7 тижнів періоду подальшого спостереження та за винятком періодів тимчасової перерви терапії, визначеної, як > 2 чи > 7 пропущених доз поспіль (що відповідає >2 чи > 7 тижням неотримання препарату).

Дані за період терапії (+2 тижні) були використані для оцінки:

Ефективності – спостережені значення та гіпотетична оцінювана величина.

Безпеки – результати ЕКГ, лабораторних аналізів, лікарських обстежень та перевірки частоти пульсу.

Дані за період терапії (+ 7 тижнів) були використані для оцінки:

Безпеки – побічні реакції та явища, що підлягають оцінці.

### **Кінцеві параметри та статистичний аналіз**

#### **Підтверджувальні кінцеві параметри**

**Первинні кінцеві параметри** – зміна маси тіла (%) за період від рандомізації (тиждень 20) до тижня 68.

При проведенні первинного аналізу дані за первинним кінцевим параметром оцінювали, за оцінюваною величиною «стратегія терапії», з використанням даних, отриманих протягом спостереження в період участі в дослідженні, включених до повного набору даних для аналізу. Первинний аналіз ґрунтувався на методиці McEvoy (множинної підстановки) для урахування відсутніх даних за 68 тиждень, з припущенням, що такі дані були відсутні рандомно. Для аналізу наборів підставлених даних використовувалась модель (ANCOVA, коваріаційний аналіз), з урахуванням рандомізованої терапії в якості фактору, а початкової маси тіла (кг) в якості коваріати. Заздалегідь передбачений аналіз чутливості був проведений для перевірки надійності висновків первинного аналізу за оцінюваною величиною «стратегія терапії». Метод множинної підстановки з «переносом до групи порівняння» використовувався з припущенням, що будь-який ефект рандомізованої терапії втрачався негайно після скасування подальшого введення препарату, а метод разової підстановки, за Саксом, ґрунтувався на припущенні, що маса тіла збільшуватиметься на 0,3 кг/місяць. Аналіз за Саксом був проведений в двох варіантах, в одному збільшення маси тіла враховували для добровольців обох терапевтичних груп, а в іншому збільшення маси тіла враховували лише для добровольців з групи семаглутиду по 2,4 мг. Була використана також і модель.

MMRM (змішана модель для багаторазових вимірювань) для оцінки ефекту, з використанням даних усіх спостережень за період участі в дослідженні, в якості аналізу чутливості первинного аналізу. Аналіз з підстановкою даних в зламні моменти був проведений для оцінки діапазону (від -30 % до 30 %) недотримання в обох терапевтичних групах, та його впливу на висновки дослідження.

Дані за первинним кінцевим критерієм аналізували також і за гіпотетичною оцінюваною величиною, з використанням даних, отриманих в період терапії, до першої відміни. Первинний аналіз за вторинною оцінюваною величиною ґрунтувався на змішаній моделі для багаторазових вимірювань, з припущенням, що пропуск даних мав рандомний характер. До аналізу були включені усі заплановані після початку вимірювання, до 68 тижня, включно, в якості залежних змінних.

Незалежними змінними були рандомізована терапія, як категорійний фіксований ефект та початкова маса тіла (кг), як коваріата, усі з гніздуванням за візитом. Була застосована неструктурована матриця коваріації, з припущенням, що дані вимірювань, отримані для різних добровольців, були незалежними.

#### **Підтверджувальні вторинні кінцеві параметри**

За кожною з оцінюваних величин аналіз даних за усіма підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами був проведений з використанням такої ж методики, як і для аналізу за первинними кінцевими параметрами, але з урахуванням початкового значення за кінцевим параметром в якості коваріати. Був проведений аналіз чутливості (методом множинної підстановки з «переносом до групи порівняння») для перевірки надійності висновків первинного аналізу.

#### **Стратегія та гіпотези статистичної перевірки**

При оцінці підтверджувальних кінцевих параметрів за оцінюваною величиною «стратегія терапії» первинний аналіз контролювали за множинністю вимірювань шляхом застосування стратегії ієрархічного статистичного тестування.

#### **Допоміжні кінцеві параметри**

Як правило, аналіз даних за допоміжними вторинними кінцевими параметрами аналізували для кожної оцінюваної величини. Дані за тривалими кінцевими параметрами аналізували в такий саме спосіб, як і за первинними кінцевими параметрами, а дані за категорійними кінцевими параметрами аналізували з використанням моделі логістичної регресії.

Дані за допоміжними вторинними кінцевими параметрами безпеки аналізували, в першу чергу, з використанням даних спостереження за період терапії, за винятком даних щодо випадків смерті та ПР з тривалим періодом від виникнення до діагнозу, для яких використовували дані спостереження за період участі в дослідженні; дані за цими кінцевими параметрами підсумовували методами описової статистики.

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

Демографічні та характеристики до рандомізації усіх рандомізованих добровольців, включених до різних груп, були, в цілому, подібними.

Таблиця 2. Демографічні характеристики добровольців

	Сема, 2,4 мг, N (%)	Плацебо, N (%)	В цілому, N (%)
Кількість добровольців	535	268	803
Вік (років)			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
18 – < 65	503 (94,0)	252 (94,0)	755 (94,0)
65 – < 75	29 (5,4)	15 (5,6)	44 (5,5)
75 – < 85	3 (0,6)	1 (0,4)	4 (0,5)
≥85	0	0	0
Стать			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Жінки	429 (80,2)	205 (76,5)	634 (79,0)
Чоловіки	106 (19,8)	63 (23,5)	169 (21,0)
Країна проживання			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Швейцарія	42 (7,9)	25 (9,3)	67 (8,3)
Данія	39 (7,3)	15 (5,6)	54 (6,7)
Іспанія	49 (9,2)	19 (7,1)	68 (8,5)
Ізраїль	31 (5,8)	24 (9,0)	55 (6,8)

Нідерланди	28 ( 5,2)	14 ( 5,2)	42 ( 5,2)
Португалія	20 ( 3,7)	14 ( 5,2)	34 ( 4,2)
Швеція	30 ( 5,6)	14 ( 5,2)	44 ( 5,5)
Україна	43 ( 8,0)	19 ( 7,1)	62 ( 7,7)
Сполучені Штати	208 (38,9)	104 (38,8)	312 (38,9)
Південна Африка	45 ( 8,4)	20 ( 7,5)	65 ( 8,1)
Етнічна приналежність			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Не латиноамериканці	493 (92,1)	247 (92,2)	740 (92,2)
Латиноамериканці	42 (7,9)	21 (7,8)	63 (7,8)
Незастосовне	0	0	0
Расова приналежність			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Білі	446 (83,4)	226 (84,3)	672 (83,7)
Чорношкірі чи афроамериканці	69 (12,9)	35 (13,1)	104 (13,0)
Азіати	15 (2,8)	4 (1,5)	19 (2,4)
Інші	5 (0,9)	3 (1,1)	8 (1,0)
Автохтонні мешканці Гавайських та інших Тихоокеанських островів	0	0	0
Американські індіанці чи автохтонні мешканці Аляски	0	0	0
Незастосовне	0	0	0
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
<25	7 (1,3)	9 (3,4)	16 (2,0)
25 – <30	153 (28,6)	69 (25,7)	222 (27,6)
30 – <35	166 (31,0)	97 (36,2)	263 (32,8)
35 – <40	116 (21,7)	52 (19,4)	168 (20,9)
≥ 40	93 (17,4)	41 (15,3)	134 (16,7)
Куріння			
N	535 (100)	268 (100)	803 (100)
Ніколи не курил	351 (65,6)	174 (64,9)	525 (65,4)
Курил раніше	143 (26,7)	62 (23,1)	205 (25,5)
Поточний курець	41 (7,7)	32 (11,9)	73 (9,1)
N: кількість добровольців, %: відсоток від кількості добровольців, ІМТ: індекс маси тіла. До рандомізації: до проведення рандомізації (тиждень 20). Для підсумку були використані дані останнього наявного та відповідного вимогам спостереження до візиту для рандомізації чи під час цього візиту.			
20. Результати ефективності	<p>В цьому дослідженні оцінювали вплив семаглутиду, по 2,4 мг, при введенні один раз на тиждень, в якості додатку до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням, які досягли цільової дози семаглутиду протягом вступного періоду.</p> <p>За період від рандомізації (тиждень 20) до 68 тижня перевага семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, була підтверджена результатами заздалегідь визначеного статистичного ієрархічного аналізу з фіксованою послідовністю наступних первинних та підтверджувальних вторинних кінцевих параметрів:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. зміна маси тіла (%)</li> <li>2. зміна об'єму талії</li> <li>3. зміна систолічного артеріального тиску</li> <li>4. зміна оцінки фізичного функціонування за анкетною SF-36</li> </ol> <p>Результати, разом з пов'язаними кінцевими параметрами, наведені нижче.</p> <p><b>Маса тіла</b></p> <p>Результати за кінцевими параметрами, пов'язаними з масою тіла, наведені</p>		

в Таблиці 3, висновки підсумовані нижче.

**Первинний кінцевий параметр – зміна маси тіла (%)**

□ Перевага семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, за показниками зміни маси тіла (%) за період від рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 була підтверджена.

□ Цей висновок був підтверджений результатами заздалегідь визначеного аналізу чутливості.

**Інші кінцеві параметри ефективності, пов'язані з масою тіла, – підтверджувальні та підтримувальні вторинні кінцеві параметри**

□ Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо за впливом на масу тіла була підтверджена результатами аналізу даних за пов'язаними з масою тіла вторинними кінцевими параметрами ефективності:

□ Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо, за зміною середньої окружності талії за період від рандомізації (тиждень 20) до 68 тижня була підтверджена.

□ Кількість добровольців, що досягли заздалегідь визначеного категорійного зменшення маси тіла на 5 %,  $\geq 10$  %,  $\geq 15$  % та 20 % за період від початку вступного періоду (тиждень 0) до 68 тижня була більшою при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо після 20 тижня, вступного періоду застосування семаглутиду.

□ Зниження середнього значення ІМТ та маси тіла (кг) за період від рандомізації (тиждень 20) до 68 тижня було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо.

□ Шанси збільшення маси тіла за період від вступного етапу (тиждень 0) чи рандомізації (тиждень 20) до 68 тижня були нижчими при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо.

□ Зниження маси тіла (%) за період від вступного етапу (тиждень 0) до 68 тижня було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо після 20 тижня, етапу вступного періоду застосування семаглутиду.

Таблиця 3. Результати аналізу даних за кінцевими параметрами, пов'язаними з масою тіла – підтверджувальні та допоміжні кінцеві параметри

	Сема 2,4 мг	Плацебо
Кількість добровольців	535	268
Маса тіла (кг) до рандомізації (тиждень 20) - середнє значення (СВ) (1)	96,5 (22,5)	95,4 (22,7)
<b>МАСА ТІЛА (%) – ПЕРВИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР</b>		
Оцінювана величина «стратегія терапії» [2]		
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) (%) до тижня 68	-7,88	6,87
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD (%-пунктів), [95% ДІ], р-рівень		-14,75 [-16,00;-13,50] <0,0001
Гіпотетична оцінювана величина [2]		
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) (%) до тижня 68	-8,79	6,54
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD (%-пунктів), [95% ДІ], р-рівень		-15,33 [-16,52;-14,13] <0,0001
<b>ВТОРИННІ КІНЦЕВИ ПАРАМЕТРИ - ОЦІНЮВАНА ВЕЛИЧИНА «СТРАТЕГІЯ ТЕРАПІЇ»</b>		

ОКРУЖНІСТЬ ТАЛІЇ – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНИЙ ВТОРИННИЙ КІНЦЕВИЙ ПАРАМЕТР		
До рандомізації (тиждень 20) (см) – середнє (СВ) (1)	105,5 (15,9)	104,7 (16,9)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 (см) [2]	-6,43	3,31
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD (см), [95% ДІ], р-рівень		-9,74 [-10,94;-8,54] <0,0001
Маса тіла (кг) – допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20) (кг) - середнє значення (СВ) (1)	96,5 (22,5)	95,4 (22,7)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 (кг) [2]	-7,12	6,06
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD (кг), [95% ДІ], р-рівень		-13,17 [-14,34;-12,01] <0,0001
ІМТ (мг / м <sup>2</sup> ) – допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20) (кг/м <sup>2</sup> ) - середнє значення (СВ) (1)	34,5 (6,9)	34,1 (7,1)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 (кг / м <sup>2</sup> ) [2]	-2,59	2,15
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD (кг / м <sup>2</sup> ), [95% ДІ], р-рівень		-4,74 [-5,16;-4,32] <0,0001
Добровольці, маса тіла яких збільшилась – допоміжний вторинний кінцевий параметр		
Кількість добровольців (%) (1)	15,2	82,4
Коефіцієнт шансів через 68 тижнів (в порівнянні з показником до рандомізації (тиждень 20) (2)	0,20	5,01
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD (%), [95% ДІ], р-рівень		0,04 [0,03;0,06] <0,0001
Зниження маси тіла на <0 % – допоміжний вторинний кінцевий параметр		
Кількість добровольців (%) [1]	4,2	20,4
Коефіцієнт шансів через 68 тижнів в порівнянні з показником в тиждень 0 (2)	0,05	0,29
Сема по 2,4 мг / плацебо, коефіцієнт шансів, [95% ДІ], р-рівень		0,18 [0,11;0,30] <0,0001
Зниження маси тіла на ≥5 % – допоміжний вторинний кінцевий параметр		
Кількість добровольців (%) [1]	88,7	47,6
Коефіцієнт шансів через 68 тижнів в порівнянні з показником в тиждень 0 (2)	7,06	0,83
Сема по 2,4 мг/плацебо, коефіцієнт шансів, [95% ДІ], р-рівень		8,52 [5,93;12,24] <0,0001
Зниження маси тіла на ≥10 % – допоміжний вторинний кінцевий параметр		
Кількість добровольців (%) [1]	79,0	20,4
Коефіцієнт шансів через 68 тижнів в порівнянні з показником в тиждень 0 (2)	3,55	0,24
Сема по 2,4 мг/плацебо, коефіцієнт шансів, [95% ДІ], р-рівень		14,99 [10,30;21,80] <0,0001
Зниження маси тіла на ≥15 % – допоміжний вторинний кінцевий параметр		
Кількість добровольців (%) [1]	63,7	9,2
Коефіцієнт шансів через 68 тижнів в порівнянні з показником в тиждень 0 (2)	1,67	0,09
Сема по 2,4 мг / плацебо, коефіцієнт шансів, [95% ДІ], р-рівень		19,07 [11,91;30,53] <0,0001
Зниження маси тіла на ≥20 % – допоміжний вторинний кінцевий параметр		
Кількість добровольців (%) [1]	39,6	4,8
Коефіцієнт шансів через 68 тижнів в	0,61	0,04

порівнянні з показником в тиждень 0 (2)		
Сема по 2,4 мг / плацебо, коефіцієнт шансів, [95% ДІ], р-рівень		14,29 [7,77;26,28] <0,0001

[1] спостережені значення; [2] розраховані значення  
 ДІ: довірчий інтервал; ІМТ: індекс маси тіла; ЕТД: розрахована різниця при отриманні різних препаратів, сема: семаглутид; СВ: стандартне відхилення

**Фактори ризику для серцево-судинної системи**

□ Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з результатами при отриманні плацебо, за показниками зміни систолічного артеріального тиску за період від до рандомізації (тиждень 20) до 68 тижня була підтверджена.

□ Різниця при отриманні семаглутиду по 2,4 мг та плацебо за показниками зміни діастолічного артеріального тиску за період від до рандомізації (тиждень 20) до 68 тижня виявлена не була.

□ Більша зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до 68 тижня була виявлена за показниками вмісту загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПДНЩ та тригліцеридів при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з результатами при отриманні плацебо.

□ Різниця між терапевтичними групами за показниками зміни вмісту холестерину ЛПВЩ та вільних жирних кислот (ФФА) виявлена не була.

Таблиця 4. Результати оцінки даних за факторами ризику для серцево-судинної системи – підтверджувальні та допоміжні кінцеві параметри – оцінювана величина «стратегія терапії»

	Сема 2,4 мг	Плацебо
<b>АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК</b>		
<b>СИСТОЛІЧНИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК (мм рт.ст.) – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ</b>		
До рандомізації (тиждень 20) - Середнє значення (СВ) (1)	121 (13)	121 (13)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,49	4,42
Сема по 2,4 мг - плацебо, ЕТД, [95% ДІ], р-рівень		-3,92 [-5,82;-2,03] <,0001
<b>Діастолічний артеріальний тиск (мм рт.ст.) - допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>		
До рандомізації (тиждень 20)- Середнє значення (СВ) (1)	78 (9)	78 (9)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,32	0,87
Сема по 2,4 мг - плацебо, ЕТД, [95% ДІ], р-рівень		-0,55 [-2,01;0,92] 0,4646
<b>ВМІСТ ЛІПІДІВ НАТІЦЕ</b>		
<b>Загальний холестерин (ммоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>		
До рандомізації (тиждень 20)- геометричне середнє (КВ) (1)	4,56 (20,3)	4,54 (20,8)
Коефіцієнт співвідношення за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	1,05	1,11
Сема 2,4 мг / Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], р-рівень		0,94 [0,92;0,96] <,0001
<b>Холестерин ЛПВЩ (ммоль/л)- допоміжний вторинний кінцевий параметр</b>		
До рандомізації (тиждень 20) - геометричне середнє (КВ) [1]	1,2 (21,6)	1,1 (22,5)
Коефіцієнт співвідношення за період від до	1,18	1,18

рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]		
Сема 2,4 мг / Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], p-рівень		1,00 [0,98;1,03] 0,8344
Холестерин ЛПНЩ (ммоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20) - геометричне середнє (КВ) [1]	2,8 (30,3)	2,9 (31,2)
Коефіцієнт співвідношення за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,95	1,03
Сема 2,4 мг/Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], p-рівень		0,93 [0,89;0,97] 0,0005
Холестерин ЛПДНЩ (ммоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20) - геометричне середнє (КВ) [1]	0,50 (42,1)	0,48 (43,4)
Коефіцієнт співвідношення за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,94	1,15
Сема 2,4 мг/Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], p-рівень		0,82 [0,76;0,89] <,0001
Вільні жирні кислоти (ммоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20) - геометричне середнє (КВ) [1]	0,44 (57,9)	0,41 (62,0)
Коефіцієнт співвідношення за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,82	0,86
Сема 2,4 мг/Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], p-рівень		0,95 [0,80;1,13] 0,5948
Тригліцериди (ммоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20) - геометричне середнє (КВ) [1]	1,10 (42,3)	1,07 (43,4)
Коефіцієнт співвідношення за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,94	1,15
Сема 2,4 мг / Плацебо, коефіцієнт співвідношення при отриманні різних препаратів, [95% ДІ], p-рівень		0,82 [0,76;0,89] <,0001
[1] спостережені значення; [2] розраховані значення ДІ: довірчий інтервал; КВ: коефіцієнт варіації; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів, сема: семаглутид; СВ: стандартне відхилення		
<b>Оцінки клінічних результатів</b>		
<input type="checkbox"/> Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо за період від до рандомізації (тиждень 20) до 68 тижня за оцінками фізичного функціонування, анкета SF-36, була підтверджена. <input type="checkbox"/> Кількість добровольців, що досягли критерію «наявність відповіді» за оцінкою фізичного функціонування, анкета SF-36, при отриманні семаглутиду по 2,4 мг була більшою ніж при отриманні плацебо за період від до рандомізації (тиждень 20) до 68 тижня. <input type="checkbox"/> В цілому, покращення на користь семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо, спостерігали за усіма розділами анкети SF-36 та підсумкових оцінок за різними компонентами за період від до рандомізації (тиждень 20) до 68 тижня.		
Таблиця 5. Результати аналізу кінцевих параметрів, оцінюваних за анкетною SF-36 – підтверджувальні та допоміжні вторинні кінцеві параметри – оцінювана величина “стратегія терапії”		
	Сема 2,4 мг	Плацебо
АНКЕТА SF-36 ФІЗИЧНЕ ФУНКЦІОНУВАННЯ – ПІДТВЕРДЖУВАЛЬНІ ВТОРИННІ КІНЦЕВІ ПАРАМЕТРИ		

До рандомізації (тиждень 20)- Середнє значення (СВ) (1)	53,8 (5,7)	54,1 (5,0)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,99	-1,46
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		2,45 [1,59;3,32] <,0001
Анкета SF-36 фізичне функціонування, оцінка > 4,3 пунктів - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
Кількість добровольців (%) [1]	11,3	4,5
Коефіцієнт шансів, тиждень 68	0,09	0,03
Сема по 2,4 мг/плацебо, коефіцієнт шансів, [95% ДІ], р-рівень		2,72 [1,18;6,29] 0,0190
Анкета SF-36, вплив фізичного стану на ролеве функціонування - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20)- Середнє значення (СВ) (1)	54,3 (5,3)	54,1 (4,9)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,41	-1,04
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		1,44 [0,42;2,47] 0,0058
Анкета SF-36, інтенсивність болю - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20)- Середнє значення (СВ) (1)	54,2 (7,6)	54,2 (7,8)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,58	-1,65
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		2,23 [-0,06;4,53] 0,0567
Анкета SF-36, загальний стан здоров'я - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20)- Середнє значення (СВ) (1)	56,5 (7,0)	56,3 (6,9)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,31	-1,55
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		1,86 [0,73;3,00] 0,0013
Анкета SF-36, енергійність - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20)- Середнє значення (СВ) (1)	56,8 (7,8)	56,4 (7,6)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	1,17	-3,14
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		4,32 [1,61;7,02] 0,0018
Анкета SF-36, соціальне функціонування - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20)- Середнє значення (СВ) (1)	54,5 (5,3)	54,4 (4,9)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,13	-2,29
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		2,42 [0,07;4,76] 0,0432
Анкета SF-36, вплив емоційного стану на функціонування - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20)- Середнє значення (СВ) (1)	53,7 (4,9)	53,9 (4,7)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	-0,10	-1,74
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		1,64 [0,52;2,76] 0,0040
Анкета SF-36, психічне здоров'я - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20)- Середнє значення (СВ) (1)	55,2 (6,3)	55,0 (6,3)

значення (СВ) (1)		
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,25	-2,68
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		2,93 [1,80;4,06] <,0001
Анкета SF-36, підсумкова оцінка фізичного компонента - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20)- Середнє значення (СВ) (1)	54,3 (6,4)	54,4 (6,1)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,82	-0,86
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		1,68 [0,64;2,72] 0,0016
Анкета SF-36, підсумкова оцінка психічного компонента - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20)- Середнє значення (СВ) (1)	55,0 (6,2)	54,9 (6,2)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,08	-3,37
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		3,44 [2,28;4,60] <,0001
[1] спостережені значення; [2] розраховані значення ДІ: довірчий інтервал; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів, Сема: Семаглутид; SF-36: коротка форми анкети 36 ред. 2.0; СВ: стандартне відхилення		

#### Метаболізм глюкози

□ Покращення метаболізму глюкози, оцінка за вмістом HbA<sub>1c</sub>, глюкози в плазмі крові натще (FPG) та інсуліну в сироватці крові натще, за період від до рандомізації (тиждень 20) до 68 тижня було більш істотним при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.

Таблиця 6. Результати оцінки метаболізму глюкози – допоміжні вторинні кінцеві параметри – оцінювана величина “стратегія терапії”

	Сема 2,4 мг	Плацебо
HbA <sub>1c</sub> (%) - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20) - Середнє значення (СВ) (1)	5,4 (0,3)	5,4 (0,3)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	-0,15	0,09
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		-0,24 [-0,29;-0,19] <,0001
Вміст глюкози в плазмі крові натще (ммоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20) - Середнє значення (СВ) (1)	4,9 (0,4)	4,8 (0,4)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	-0,04	0,37
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		-0,42 [-0,53;-0,30] <,0001
Вміст інсуліну в сироватці крові натще (пмоль/л) - допоміжний вторинний кінцевий параметр		
До рандомізації (тиждень 20)- Середнє значення (СВ) (1)	79,9 (67,4)	74,2 (61,8)
Зміна за період від до рандомізації (тиждень 20) до тижня 68 [2]	0,82	1,00
Сема по 2,4 мг - плацебо, ETD, [95% ДІ], р-рівень		0,82 [0,73;0,92] 0,0005

	<p>[1] спостережені значення; [2] розраховані значення  ДІ: довірчий інтервал; ETD: розрахована різниця при отриманні різних препаратів,  сема: семаглутид; СВ: стандартне відхилення</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><b>Усі побічні реакції</b>  ПР, повідомлені в цьому дослідженні, відповідали очікуваним для популяції включених добровольців та досліджуваних препаратів.  Вступний період:  <input type="checkbox"/> Протягом вступного періоду ПР, про які повідомило більше добровольців (71,4%), були реакціями з боку шлунково-кишкового тракту.  <input type="checkbox"/> Про 23 серйозних побічних реакції (СПР повідомив 21 доброволець (2,3 %), усі реакції або минули (22СПР), або майже минули (1СПР) на час останнього контакту.  <input type="checkbox"/> Про ПР, що стали причиною скасування подальшого введення досліджуваного лікарського препарату, повідомили 53 добровольці (5,9 %).  Період після рандомізації  <input type="checkbox"/> При отриманні семаглутиду по 2,4 мг про ПР повідомила більша кількість добровольців (81,3 %) ніж в групі плацебо (75,0 %), різниця була зумовлена, головним чином, реакціями з боку шлунково-кишкового тракту (семаглутид по 2,4 мг: 41,9 %; частота реакцій: 111,5 на 100 пацієнто-років експозиції (PYE), плацебо: 26,1 %; частота реакцій: 46.6 на 100 PYE).  <input type="checkbox"/> Кількість добровольців, які повідомили про ПР високого чи середнього ступеня тяжкості (та відповідно частота реакцій), в цілому, була порівняною в терапевтичних групах. Щодо ПР низького ступеня тяжкості, кількість добровольців та частота реакцій в групі отримання семаглутиду по 2,4 мг були дещо більшими ніж в групі плацебо (головним чином, внаслідок реакцій з боку шлунково-кишкового тракту).  <input type="checkbox"/> Кількість добровольців в групі отримання семаглутиду по 2,4 мг, які повідомили про ПР гастроентерит, головний біль, запаморочення, втомленість та алопецію, була більшою, ніж в групі плацебо; усі ці реакції були несерйозними, усі, за винятком двох були низького чи середнього ступеня тяжкості.  <input type="checkbox"/> За іншими системами органів та класів (СОК) та термінами переважного вжитку (РТ) різниця між терапевтичними групами, не на користь семаглутиду по 2,4 мг, була відсутня або кількість ПР була незначною.  <input type="checkbox"/> Було повідомлено про два випадки смерті в період участі в дослідженні, обидва – в період рандомізованої терапії, в одному випадку причина смерті встановлена не була (в групі семаглутиду), причиною смерті в другому випадку був метастатичний рак легень (група плацебо).  <input type="checkbox"/> Про 51 СПР повідомив 41 доброволець (7,7 %) в групі семаглутиду, в порівнянні з 19 СПР, про які повідомили 15 добровольців (5,6 %) з групи плацебо. За винятком холелітазу (5 реакцій), СПР в групі семаглутиду по 2,4 мг були розподілені за різними РТ (одне – дві реакції). Отже, групування було відсутнє.  <input type="checkbox"/> Про ПР, що стали причиною скасування подальшого введення досліджуваного препарату, повідомили вісім добровольців (1,5 %) з групи семаглутиду по 2,4 мг та сім добровольців (2,6 %) з групи плацебо. ПР, що стали причиною тимчасової відміни досліджуваного препарату,</p>

виникли у 3,7 % добровольців з групи семаглутиду та 2,6 % добровольців з групи плацебо.

Таблиця 7. Усі побічні реакції.

	Сема, 2,4 мг				Плацебо			
	N	%	E	R	N	%	E	R
Кількість добровольців	534				268			
Пацієнто-років експозиції (PYE)	544,2				266,1			
Пацієнто-років спостереження (PYO)	564,3				280,7			
Побічні реакції (OT)	434	81,3	1885	346,3	201	75,0	779	292,8
Серйозні побічні реакції (OT)	41	7,7	51	9,4	15	5,6	19	7,1
Явища з летальним наслідком (IT)	1	0,2	1	0,2	1	0,4	2	0,7
Ступінь тяжкості								
Високий (OT)	37	6,9	46	8,5	21	7,8	28	10,5
Середній (OT)	204	38,1	432	79,4	93	34,7	223	83,8
Низький (OT)	401	75,0	1407	258,5	177	66,0	528	198,4
Причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом								
Ймовірний (OT)	125	23,4	305	56,0	29	10,8	42	15,8
Можливий (OT)	179	33,5	367	67,4	50	18,7	91	34,2
Малоймовірний (OT)	401	75,0	1213	222,8	191	71,3	646	242,8
Скасування подальшого введення препарату (OT)	8	1,5	9	1,7	7	2,6	10	3,8

N: кількість добровольців, у яких виникла щонайменше одна реакція, %: відсоток добровольців, у яких виникла щонайменше одна реакція, E: кількість реакцій; R: частота реакцій на 100 років. PYO: тривалість періоду «протягом дослідження», в роках. PYE: тривалість період «протягом терапії», в роках. OT: в період терапії. IT: в період участі в дослідженні.

#### Побічні реакції особливого інтересу

Кількість добровольців, що повідомили про реакції з боку шлунково-кишкового тракту, в групі семаглутиду по 2,4 мг (41,9 %) була більшою, ніж в групі плацебо (26,1 %),

□ За винятком реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, істотна нерівність за реакціями, що належать до сфери безпеки особливого інтересу, була відсутня. Більша кількість добровольців з групи семаглутиду по 2,4 мг, в порівнянні з показниками в групі плацебо, повідомила про злякисні новоутворення (1,1 % в порівнянні з 0,4 %). Менше з тим, ця різниця відповідає дуже малій кількості добровольців.

Таблиця 8. Резюме побічних реакцій за зонами безпеки особливого інтересу – огляд – період після рандомізації

	Сема, 2,4 мг				Плацебо			
	N	%	E	R	N	%	E	R
Побічні реакції, що належать до сфери безпеки особливого інтересу								
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту (OT)	224	41,9	607	111,5	70	26,1	124	46,6
Порушення, пов'язані з жовчним міхуром (OT)	15	2,8	17	3,1	10	3,7	11	4,1
Гострий панкреатит (OT) #	0							
Порушення з боку серцево-судинної системи (IT)	26	4,9	32	5,7	30	11,2	40	14,2
Усі новоутворення (злякисні та доброякісні) (IT)	30	5,6	36	6,4	16	6,0	19	6,8
Злякисні новоутворення (IT)	6	1,1	6	1,1	1	0,4	2	0,7
Явища з боку печінки (OT)	11	2,1	12	2,2	4	1,5	4	1,5
Гостра ниркова недостатність (OT)	1	0,2	1	0,2	1	0,4	1	0,4
Гіпоглікемія (OT)	3	0,6	3	0,6	3	1,1	3	0,4
Реакції на ділянці ін'єкції (OT)	14	2,6	15	2,8	6	2,2	6	2,3

Алергічні реакції (ОТ)	26	4,9	29	5,3	11	4,1	12	4,5
Порушення з боку психічної системи (ОТ)	46	8,6	55	10,1	35	13,1	50	18,8
Рідкісні реакції (ОТ)	7	1,3	7	1,3	2	0,7	3	1,1
Помилки при застосуванні препарату (ОТ)	1	0,2	1	0,2	0			
Неправильне застосування чи зловживання (ОТ)	0				1	0,4	1	0,4
Передозування (ОТ)	1	0,2	1	0,2	1	0,4	1	0,4
	0				0			

N: кількість добровольців, у яких виникла щонайменше одна реакція; %: відсоток добровольців, у яких виникла щонайменше одна реакція; E: кількість реакцій; R: частота реакцій на 100 років. PYO: тривалість періоду «протягом дослідження», в роках. PUE: тривалість періоду «протягом терапії», в роках. OT: в період терапії. IT: в період участі в дослідженні.

#### Клінічні лабораторні аналізи

Середній рівень ліпази зріс на 40 % протягом вступного періоду. Протягом періоду після рандомізації середній рівень ліпази, як представляється, зберігався стабільним у добровольців з групи семаглутиду по 2,4 м, а у добровольців з групи плацебо знизився приблизно до рівня, визначеного в тиждень 0. Зміни середнього вмісту амілази у добровольців в період участі були мінімальними.

Помітна зміна середнього вмісту кальцитоніну у добровольців в період участі в дослідженні виявлена не була.

Проблеми безпеки не були виявлені за середніми змінами решти лабораторних параметрів чи змінами за період від тижня 0 до 68 тижня кількості добровольців з результатами лабораторних аналізів, що виходять за межі діапазону норми, за жодним лабораторним параметром.

#### Головні показники життєдіяльності організму

Середня частота пульсу збільшилась з 71 удари/хв. до 76 удари /хв. протягом вступного періоду. У добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг частота пульсу знизилась за період від тижня 20 до тижня 68, хоча частота залишилась вищою, ніж в тиждень 0, та була приблизно на 3 удари/хв. вищою, ніж у добровольців з групи плацебо через 68 тижнів. У добровольців з групи плацебо частота пульсу знизилась за період від тижня 20 до тижня 68, приблизно до рівня в тиждень 0. Під час візиту на етапі подальшого спостереження (тиждень 75) середня частота пульсу була подібною у добровольців обох терапевтичних груп.

Було повідомлено про вісім випадків вагітності в період участі в дослідженні. У чотирьох з п'ятьох добровольців, що отримували семаглутид, проблеми безпеки були відсутні; для однієї з п'ятьох добровольців результат невідомий.

Клінічно значуща різниця при отриманні різних препаратів за результатами ЕКГ, лікарських обстежень та оцінок психічного стану виявлена не була.

#### 22. Висновок (заключення)

За даними добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, які досягли цільової дози семаглутиду протягом вступного періоду, і рандомізованих для отримання семаглутиду, по 2,4 мг, чи плацебо, в якості додатку до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, було зроблено наступні висновки:

Ефективність семаглутиду по 2,4 мг перевищувала ефективність плацебо за період від рандомізації (тиждень 20) до тижня 68, за

показниками зменшення маси тіла, зменшення окружності талії, зниження систолічного артеріального тиску та оцінки за розділом фізичне функціонування анкети SF-36.

Перевага була виявлена також за показниками вмісту ліпідів, метаболізму глюкози та оцінками за іншими розділами анкети SF-36.

Розраховане середнє зниження маси тіла добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг станом на 68 тиждень становило 17,4 % (без плацебо контролю).

За даними усіх добровольців, що отримували семаглутид по 2,4 мг, були зроблені наступні висновки:

Профіль безпеки та переносимості відповідав визначеному в дослідженні фази 2 (дослідження NN9546-4153) результатів застосування семаглутиду для контролю маси тіла та при застосуванні інших препаратів класу агоністів ГПП-1Р.

Заявник

(власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)

novo nordisk

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 №26**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордиск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордиск
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дворічне дослідження ефекту та безпеки семаглутиду, по 2,4 мг, один раз на тиждень для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням. Назва дослідження в реєстрі clinicaltrial.gov: Дворічне, пошукове дослідження для оцінки того, наскільки семаглутид допомагає знизити масу тіла добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням NN9536-4378 (КРОК 5)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3б
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 05 жовтня 2018 Дата первинного завершення: 29 січня 2021 Дата глобального завершення: 23 березня 2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Угорщина, Італія, Іспанія, Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних	Було заплановано провести скринінг приблизно 353 добровольців, аби 300 добровольців було рандомізовано для отримання досліджуваного препарату. Був проведений скринінгу 347 добровольців, 304 були рандомізовані та отримували препарат. В цілому, 92,8 % добровольців завершили участь в дослідженні.

	Сема, 2,4 мг N (%)	Плацебо N (%)	В цілому N (%)
Проведений скринінг			347
Відсіяні за результатами скринінгу			42
Вибули до рандомізації			1
Рандомізовані	152 (100)	152 (100)	304 (100)
Рандомізовані з порушенням критеріїв включення чи не включення та/або рандомізації	2 (1,3)	1 (0,7)	3 (1,0)
Отримували препарат	152 (100)	152 (100)	304 (100)
Набори даних для аналізу			
Повний набір даних для аналізу	152 (100)	152 (100)	304 (100)
Набір даних для аналізу безпеки	152 (100)	152 (100)	304 (100)
Завершили терапію			
Отримували препарат станом на 104 тиждень (завершили терапію)	132 (86,8)	111 (73,0)	243 (79,9)
Після принаймні однієї тимчасової перерви введення препарату	19 (12,5)	10 (6,6)	29 (9,5)
Здійснили візит після завершення терапії без попереднього скасування досліджуваного препарату	132 (86,8)	111 (73,0)	243 (79,9)
Подальше введення досліджуваного препарату скасоване	20 (13,2)	41 (27,0)	61 (20,1)
Первинна причина скасування подальшого введення досліджуваного препарату			
Побічні реакції	10 (6,6)	7 (4,6)	17 (5,6)
Порушення протоколу	0	1 (0,7)	1 (0,3)
Участь в іншому клінічному дослідженні	0	1 (0,7)	1 (0,3)
Вагітність	1 (0,7)	0	1 (0,3)
Відсутність ефективності	2 (1,3)	7 (4,6)	9 (3,0)
Проблема безпеки, за оцінкою, наданою дослідником	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)
Відкликання поінформованої згоди	0	4 (2,6)	4 (1,3)
Втрачений контакт для подальшого спостереження	3 (2,0)	12 (7,9)	15 (4,9)
Інше	3 (2,0)	9 (5,9)	12 (3,9)
Здійснили візит після завершення терапії після скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	16 (10,5)	26 (17,1)	42 (13,8)
Завершили участь в дослідженні після рандомізації			
Здійснили візит після завершення участі в дослідженні (завершили участь в дослідженні)	148 (97,4)	134 (88,2)	282 (92,8)
Здійснили візит після завершення участі в дослідженні та візит після завершення терапії без попереднього скасування досліджуваного препарату	132 (86,8)	110 (72,4)	242 (79,6)
Відсторонені від подальшої участі в дослідженні	4 (2,6)	18 (11,8)	22 (7,2)
Первинна причина відсторонення від подальшої участі в дослідженні			
За бажанням добровольця	0	4 (2,6)	4 (1,3)
Втрачений контакт для подальшого спостереження	3 (2,0)	14 (9,2)	17 (5,6)
Смерть	1 (0,7)	0	1 (0,3)

	Відсторонені від подальшої участі в дослідженні до 104 тижня	4 (2,6)	16 (10,5)	20 (6,6)
	Відсторонені від подальшої участі в дослідженні без попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	1 (0,7)	4 (2,6)	5 (1,6)
	<p>N: кількість добровольців,%: відсоток від рандомізованих добровольців.  Часові точки класифікували, як точки в період терапії, якщо досліджуваний препарат був отриманий, незалежно від дози, в період попередніх 14 днів. «Скасування подальшого отримання досліджуваного препарату» означає, що доброволець припинив введення досліджуваного препарату та не відновив його введення, отже, не може бути класифікований як такий, що «отримував препарат» на час завершення терапії (тиждень 104). Тимчасове припинення – пропуск введення щонайменше двох доз досліджуваного препарату поспіль та відновлення подальшого введення до завершення терапії (тиждень 104).  Вказані лише причини скасування досліджуваного препарату чи відсторонення від подальшої участі в дослідженні, фактично зареєстровані принаймні для одного добровольця.</p>			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинна задача:</b>  Порівняння ефекту дворічного п/ш введення семаглутиду дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень та плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням.</p> <p><b>Вторинні задачі, пов'язані з ефективністю</b>  Порівняння впливу дворічного п/ш введення семаглутиду дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням, на наступні параметри:  Фактори ризику для серцево-судинної системи  Метаболізм глюкози</p> <p>Порівняння ефекту однорічного п/ш введення семаглутиду дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень та плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням.</p> <p><b>Вторинні задачі, пов'язані з безпекою</b>  Порівняння безпеки та переносимості при дворічному п/ш введенні семаглутиду дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень та плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням.</p>			
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Було проведено 104-тижневе, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, в двох паралельних групах, багатоцентрове, міжнародне дослідження, для порівняння результатів введення семаглутиду по 2,4 мг один раз на тиждень та плацебо до семаглутиду, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням. Дослідження складалось з візиту для скринінгу, для оцінки відповідності добровольця критеріям включення, та подальших візитів/телефонних контактів кожні два тижні в період збільшення дози. Починаючи з тижня 20 візити/телефонні контакти відбувались кожні чотири тижні, до завершення терапії (тиждень 104). Візит на етапі подальшого спостереження («Завершення участі в дослідженні») для оцінки безпеки був запланований через сім тижнів після завершення терапії. Було заплановано, що добровольці з надлишковою масою тіла чи ожирінням отримуватимуть або семаглутид по 2,4 мг, один раз на тиждень, або плацебо один раз на тиждень, в</p>			

	<p>якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності.</p> <p>Було заплановано, що 300 добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням (<math>IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2</math>) будуть рандомізовані в співвідношенні 1:1 для отримання або семаглутиду по 2,4 мг, один раз на тиждень, або плацебо один раз на тиждень, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності. Для зниження ризику побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) був передбачений 16-тижневий період збільшення початкової дози протягом якого дозу збільшували до досягнення підтримувальної дози, 2,4 мг один раз на тиждень. Добровольці надалі отримували препарат підтримувальною дозою, по 2,4 мг, один раз на тиждень, протягом ще 88 тижнів, до тижня 104 (завершення терапії). З урахуванням тривалого періоду напіввиведення семаглутиду, візит для подальшого обстеження для оцінки безпеки був запланований через 7 тижнів після завершення терапії.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p><input type="checkbox"/> Чоловіки чи жінки віком <math>\geq 18</math> років на час підписання документа про поінформовану згоду.</p> <p><input type="checkbox"/> Індекс маси тіла (<math>IMT</math>) <math>\geq 30,0 \text{ кг/м}^2</math> чи <math>\geq 27,0 \text{ кг/м}^2</math> при наявності принаймні одного з наступних, зумовлених надлишковою масою тіла, порушень (лікування в зв'язку з якими доброволець отримує чи не отримує): гіпертензія, дисліпідемія, обструктивне апное уві сні чи серцево-судинне захворювання.</p> <p><input type="checkbox"/> Наявність в анамнезі принаймні однією невдалої спроби позбавитись зайвої ваги шляхом дотримання дієти (за оцінкою, наданою добровольцем).</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Семаглутид (код препарату: NNC0113-0217), вводили з використанням попередньо наповнених шприц-ручок PDS290 з 3 мл картриджами з вмістом 1,0 мг/мл чи 3,0 мг/мл семаглутиду (в залежності від рівня дози). Збільшення дози семаглутиду відбувалось протягом перших 16 тижнів після рандомізації, початкову дозу збільшували з інтервалом чотири тижні (до дози 0,5, 1,0, 1,7 та 2,4 мг/тиждень). Якщо підтримувальна доза семаглутиду, 2,4 мг, була непереносимою для добровольця, можливо було введення нижчою дозою. Порівняльна терапія полягала у введенні плацебо до семаглутиду; дозу плацебо збільшували так саме, як і семаглутиду.</p> <p>Інформація щодо номерів серій та терміну придатності семаглутиду наведена нижче:</p> <p><input type="checkbox"/> 1,0 мг/мл (для введення дозами по 0,25 мг та 0,5 мг один раз на тиждень): HP50620 (18 квітня 2020).</p> <p><input type="checkbox"/> 3,0 мг/мл (для введення дозами по 1,0 мг, 1,7 мг та 2,4 мг один раз на тиждень): HP50623 (13 вересня 2020), HP53043 (05 жовтня 2020), JP51975 (06 червня 2021), JP53369 (06 червня 2021).</p> <p><input type="checkbox"/> Інформація щодо номерів серій та терміну придатності плацебо до семаглутиду наведена нижче:</p> <p><input type="checkbox"/> HP51152 (13 вересня 2020), HP53677 (06 червня 2021).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>-</p>

15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Фактори ризику для серцево-судинної системи</b></p> <p>Зміна за період від до початку терапії (тиждень 0) до тижня 104:  Систолічного артеріального тиску (мм рт.ст.)#  Діастолічного артеріального тиску (мм рт.ст.)  Вмісту ліпідів (мг/дл, ммоль/л)  o Загального холестерину  o Холестерину ЛПВЩ  o Холестерину ЛПНЩ  o Холестерину ЛПДНЩ  o Вільних жирних кислот  o Тригліцеридів  Вмісту СРБ (мг/л)</p> <p><b>Метаболізм глюкози</b></p> <p>Зміна за період від до початку терапії (тиждень 0) до тижня 104:  Вмісту HbA<sub>1c</sub> (% , ммоль /моль)  Вмісту глюкози в плазмі крові натще (FPG) (мг/дл, ммоль /л )  Вмісту інсуліну в сироватці крові натще (мМО/л, пмоль/л)  Зміна за період від до початку терапії (тиждень 0) до тижня 52:  Маси тіла (% , кг)  ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)  Окружність талії (см)  Добровольці, які через 52 тижня досягли (так/ні):  Зменшення маси тіла на <math>\geq 5\%</math> за період від до початку терапії (тиждень 0)  Зменшення маси тіла на <math>\geq 10\%</math> за період від до початку терапії (тиждень 0)  Зменшення маси тіла на <math>\geq 15\%</math> за період від до початку терапії (тиждень 0)  Зменшення маси тіла на <math>\geq 20\%</math> за період від до початку терапії (тиждень 0)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кількість побічних реакцій в період участі в дослідженні за період від до початку терапії (тиждень 0) до тижня 111  Кількість серйозних побічних реакцій в період участі в дослідженні за період від до початку терапії (тиждень 0) до тижня 111  Зміна за період від до початку терапії (тиждень 0) до тижня 104:  Частоти пульсу (ударів/хв.)  Вмісту амілази (Од./л)  Вмісту ліпази (Од./л)  Вмісту кальцитоніну (нг/л)</p>
18. Статистичні методи	<p><b>Первинні кінцеві параметри</b></p> <p>Для розгляду первинної оцінюваної величини модель % зміни маси тіла була проаналізована методом лінійної регресії (ANCOVA, коваріаційний аналіз) % зміни маси тіла з урахуванням рандомізованої терапії в якості фактору, а маси тіла (кг) до початку терапії – в якості коваріати, тоді як аналіз моделі за кінцевим параметром наявність відповіді, 5 % зменшення маси тіла, був проведений методом логістичної регресії з урахуванням рандомізованої терапії в якості фактору, а маси тіла (кг) до початку терапії – в якості коваріати. Для обох моделей були проведені тести для перевірки переваги семаглутиду по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо. Були використані усі наявні дані</p>

станом на 104 тиждень, дані, відсутні на 104 тиждень, були підставлені, і кінцеві параметри були розраховані за підставленими даними. Методика множинної підстановки (McEvoy) була використана для аналізу за первинною оцінюваною величиною, за первинними кінцевими параметрами. На додаток, був проведений аналіз надійності оцінки різниці при отриманні різних препаратів, а саме, семаглутиду по 2,4 мг і плацебо. Щодо наявності відповіді, 5 % зменшення маси тіла, був проведений також і аналіз чутливості з урахуванням в моделі логістичної регресії добровольців, для яких були відсутні результати обстеження через 104 тижні, як таких, у кого відповідь була відсутня. Вторинну оцінювану величину, % зміну маси тіла, оцінювали з використанням моделі MMRM (змішаної моделі для багаторазових вимірювань) для оцінки ефективності. Модель MMRM для оцінки ефективності була «припасована» з використанням значення % зміни маси тіла та тих саме факторів та коваріати, як і при проведенні первинного аналізу, з гніздуванням за візитом. Була застосована неструктурована матриця коваріації для вимірювань, отриманих для одного добровольця, з припущенням, що вимірювання для різних добровольців були незалежними. Вторинну оцінювану величину, наявність відповіді, 5 % зменшення маси тіла, розглядали з використанням такої ж моделі MMRM для оцінки ефективності, відмінність полягала в тому, що маса тіла (кг) була врахована в моделі, як змінна відповіді. Для добровольців, для яких були відсутні дані щодо маси тіла через 104 тижні, індивідуальні значення маси тіла прогнозували за моделлю MMRM, та класифікували кожного добровольця, як такого, у кого відповідь, 5 % зменшення маси тіла, наявна чи відсутня. Така класифікація була надалі проаналізована з використанням моделі логістичної регресії з урахуванням рандомізованої терапії в якості фактору, а маси тіла (кг) в якості коваріати.

#### *Підтверджувальні вторинні кінцеві параметри*

Для оцінки первинної оцінюваної величини був проведений аналіз даних за усіма підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами з використанням такої ж методики підстановки, як і для аналізу за первинними кінцевими параметрами, замість значення маси тіла використовували значення за відповідним кінцевим параметром. Статистичною моделлю для аналізу тривалих даних за кінцевим параметром була модель ANCOVA з такими саме фактором та коваріатою, як і при аналізі за первинним кінцевим параметром, % зміна маси тіла, лише замість значення маси тіла до початку терапії враховували значення до початку терапії за відповідними кінцевим параметром. Статистичною моделлю для аналізу даних за кінцевими параметрами, наявності відповіді за зменшенням маси тіла, була модель логістичної регресії з урахуванням таких саме фактору та коваріати, як і за первинним кінцевим параметром, наявність відповіді, зменшення маси тіла на 5 %. Дані за підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами, що стосуються первинної задачі, аналізували для розгляду вторинної оцінюваної величини, з використанням такої ж моделі MMRM для оцінки ефективності, що і для аналізу даних за первинними кінцевими параметрами.

#### *Стратегія та гіпотези статистичної перевірки*

При оцінці підтверджувальних кінцевих параметрів за оцінюваною

	<p>величиною «стратегія терапії» первинний аналіз контролювали за множинністю вимірювань шляхом застосуванням стратегії ієрархічного статистичного тестування.</p> <p><i>Допоміжні кінцеві параметри</i></p> <p>Як правило, аналіз даних за допоміжними вторинними кінцевими параметрами аналізували для кожної оцінюваної величини. Дані за тривалими кінцевими параметрами та кінцевими параметрами, що стосувались наявності відповіді, аналізували в такий саме спосіб, як і за кінцевими параметрами % зміна маси тіла та наявність відповіді, 5 % зміна маси тіла, відповідно. Дані за допоміжними вторинними кінцевими параметрами безпеки, частота пульсу, аналізували з використанням такої ж моделі MMRM, як і для оцінки ефективності. Дані щодо ПР в період участі в дослідженні, СПР, вмісту амілази, ліпази та кальцитоніну підсумовували методами описової статистики.</p>		
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні та характеристики до рандомізації усіх рандомізованих добровольців, включених до різних груп, були, в цілому, подібними.</p>		
	<p>Сема, 2,4 мг, N (%)</p>	<p>Плацебо, N (%)</p>	<p>В цілому, N (%)</p>
<p>Кількість добровольців</p>	<p>152</p>	<p>152</p>	<p>304</p>
<p>Вік (років)</p>			
<p>N</p>	<p>152 (100)</p>	<p>152 (100)</p>	<p>304 (100)</p>
<p>18 – &lt; 65</p>	<p>140 (92,1)</p>	<p>145 (95,4)</p>	<p>285 (93,8)</p>
<p>65 – &lt; 75</p>	<p>11 (7,2)</p>	<p>7 (4,6)</p>	<p>18 (5,9)</p>
<p>75 – &lt; 85</p>	<p>1 (0,7)</p>	<p>0</p>	<p>1 (0,3)</p>
<p>≥85</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
<p>Стать</p>			
<p>N</p>	<p>152 (100)</p>	<p>152 (100)</p>	<p>304 (100)</p>
<p>Жінки</p>	<p>123 (80,9)</p>	<p>113 (74,3)</p>	<p>236 (77,6)</p>
<p>Чоловіки</p>	<p>29 (19,1)</p>	<p>39 (25,7)</p>	<p>68 (22,4)</p>
<p>Маса тіла (кг)</p>			
<p>N</p>	<p>152</p>	<p>152</p>	<p>304</p>
<p>Середнє (СВ)</p>	<p>105,6 (20,8)</p>	<p>106,5 (23,1)</p>	<p>106,0 (22,0)</p>
<p>Медіана</p>	<p>100,8</p>	<p>102,8</p>	<p>102,1</p>
<p>P5; P95</p>	<p>78,4; 141,9</p>	<p>77,0; 143,8</p>	<p>78,4; 143,5</p>
<p>Мін.; Макс.</p>	<p>68,3; 197,5</p>	<p>65,4; 251,4</p>	<p>65,4; 251,4</p>
<p>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</p>			
<p>N</p>	<p>152</p>	<p>152</p>	<p>304</p>
<p>Середнє (СВ)</p>	<p>38,6 (6,7)</p>	<p>38,5 (7,2)</p>	<p>38,5 (6,9)</p>
<p>Медіана</p>	<p>38,0</p>	<p>36,7</p>	<p>37,6</p>
<p>P5; P95</p>	<p>30,2; 50,5</p>	<p>30,5; 50,1</p>	<p>30,4; 50,3</p>
<p>Мін.; Макс.</p>	<p>27,6; 63,5</p>	<p>27,7; 82,7</p>	<p>27,6; 82,7</p>
<p>HbA<sub>1c</sub> (%)</p>			
<p>N</p>	<p>152</p>	<p>152</p>	<p>304</p>
<p>Середнє (СВ)</p>	<p>115,8 (14,3)</p>	<p>115,7 (15,5)</p>	<p>115,7 (14,8)</p>
<p>Медіана</p>	<p>114,0</p>	<p>113,0</p>	<p>114,0</p>
<p>P5; P95</p>	<p>95,0; 142,0</p>	<p>95,1; 142,2</p>	<p>95,1; 142,0</p>
<p>Мін.; Макс.</p>	<p>83,0; 166,0</p>	<p>88,0; 193,4</p>	<p>83,0; 193,4</p>
<p>N: кількість добровольців, %: відсоток від кількості добровольців, ІМТ: індекс маси тіла. Для підсумку були використані дані останнього наявного та відповідного вимогам спостереження до візиту для рандомізації чи під час цього візиту.</p>			

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>В цьому дослідженні оцінювали вплив семаглутиду, по 2,4 мг, при введенні один раз на тиждень, в якості додатку до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням, в порівнянні з результатами при застосуванні плацебо.</p> <p>За період від до початку терапії до 104 тижня перевага семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, була підтверджена результатами заздалегідь визначеного статистичного ієрархічного аналізу з фіксованою послідовністю даних за первинними кінцевими параметрами (зміна маси тіла [%] та зменшення маси тіла на <math>\geq 5\%</math>) та усіма підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами (зменшення маси тіла на <math>\geq 10\%</math>, зменшення маси тіла на <math>\geq 15\%</math>, зміна об'єму талії та зміна систолічного артеріального тиску. Результати, разом з пов'язаними кінцевими параметрами, наведені нижче.</p> <p><i>Маса тіла</i></p> <p>Перевага семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, була підтверджена за обома первинними кінцевими параметрами:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Зміна маси тіла (%) за період від до початку терапії до тижня 104: <math>-15,18\%</math> в порівнянні з <math>-2,62\%</math>; ETD: <math>-12,55\%</math> [<math>-15,33</math>; <math>-9,77</math>]<sub>95%дІ</sub></li> <li><input type="checkbox"/> Кількість добровольців, що досягли зниження маси тіла на <math>\geq 5\%</math> через 104 тижні: <math>77,1\%</math> в порівнянні з <math>34,4\%</math>; коефіцієнт шансів: <math>4,99</math> [<math>2,95</math>; <math>8,42</math>]<sub>95%дІ</sub></li> <li><input type="checkbox"/> Цей висновок був підтверджений результатами заздалегідь визначеного аналізу чутливості.</li> </ul> <p>Результати аналізу даних з вторинними параметрами ефективності за період від до початку терапії до тижня 104, пов'язаними з масою тіла, також були на користь семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо була підтверджена кількістю добровольців, що досягли заздалегідь визначеного категорійного зменшення маси тіла: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <math>\geq 10\%</math>: <math>61,6\%</math> в порівнянні з <math>13,3\%</math>; коефіцієнт шансів: <math>7,23</math> [<math>3,95</math>; <math>13,23</math>]<sub>95% дІ</sub></li> <li><input type="checkbox"/> <math>\geq 15\%</math>: <math>52,1\%</math> в порівнянні з <math>7,0\%</math>; коефіцієнт шансів: <math>9,40</math> [<math>4,41</math>; <math>20,04</math>]<sub>95% дІ</sub></li> <li><input type="checkbox"/> Більша кількість добровольців досягла заздалегідь визначеного категорійного зменшення маси тіла, в порівнянні з показниками в групі плацебо: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <math>\geq 20\%</math>: <math>36,1\%</math> проти <math>2,3\%</math>; коефіцієнт шансів: <math>12,84</math> [<math>3,94</math>; <math>41,88</math>]<sub>95% дІ</sub></li> </ul> </li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Зменшення середньої окружності талії було більш істотним при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <math>-14,36</math> см в порівнянні з <math>-5,19</math> см; ETD: <math>-9,17</math> см [<math>-12,17</math>; <math>-6,17</math>]<sub>95%дІ</sub></li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Зниження середньої маси тіла (кг) було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо.</li> <li><input type="checkbox"/> Зниження середнього значення ІМТ було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо.</li> <li><input type="checkbox"/> Аналізували також і дані за кінцевими параметрами, пов'язаними з масою тіла, отримані станом на 52 тиждень: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Зміна середньої маси тіла (%) становила <math>-15,59\%</math> при отриманні семаглутиду по 2,4 мг та <math>-2,99\%</math> при отриманні плацебо; ETD: <math>-12,59\%</math> [<math>-14,45</math>; <math>-10,74</math>]<sub>95% дІ</sub>.</li> </ul> </li> </ul>
------------------------------------	---

	<p>□ Зменшення маси тіла на <math>\geq 5\%</math>: 88,6 % в порівнянні з 29,5 %; (семаглутид по 2,4 мг в порівнянні з): коефіцієнт шансів: 18,64 [9,81; 35,42]<sub>95% ді.</sub></p> <p>□ Більша кількість добровольців досягла зменшення маси тіла на <math>\geq 10\%</math>, <math>\geq 15\%</math> та <math>\geq 20\%</math> при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо.</p> <p>□ Зменшення середньої окружності талії було, середньої маси тіла (кг) та середнього значення ІМТ було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо.</p> <p><i>Фактори ризику для серцево-судинної системи</i></p> <p>□ Зниження середнього систолічного артеріального тиску за період від до початку терапії до тижня 104 було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо: □ -5,74 мм рт.ст. в порівнянні з -1,59 мм рт.ст.; ETD: -4,15 мм рт.ст. [-7,32; -0,98]<sub>95% ді</sub></p> <p>□ Зниження середнього діастолічного артеріального тиску за період від до початку терапії до тижня 104 було більшим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо: □ -4,45 мм рт.ст. в порівнянні з -0,78 мм рт.ст.; ETD: -3,66 мм рт.ст. [-6,13; -1,20]<sub>95% ді</sub></p> <p>□ За період від до початку терапії до 104 тижня позитивний ефект на користь семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі плацебо був виявлений за показниками вмісту загального холестерину, холестерину ЛПДНЩ та тригліцеридів, а також вмісту СРБ.</p> <p><i>Метаболізм глюкози</i></p> <p>□ За період від до початку терапії до тижня 104 метаболізм глюкози (оцінка за вмістом HbA<sub>1c</sub>, глюкози в плазмі крові натще (FPG) та інсуліну в сироватці крові натще) покращився при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.</p> <p><i>Контроль харчової поведінки, анкета CoEQ</i></p> <p>□ За період від до початку терапії до тижня 104 покращились оцінки за двома розділами, контроль голоду та контроль потягу до перекусів при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.</p>
21. Результати безпеки	<p>Кількість добровольців з ПР та частота повідомлених ПР були більшими при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо (96,1 %, 532,3 реакція на 100 PUE в порівнянні з 89,5 %, 374,8 реакцій на 100 PUE), різниця була зумовлена, головним чином, ПР з боку шлунково-кишкового тракту. Відносний розподіл ПР за серйозністю, ступенем тяжкості та результатом був порівняним в обох терапевтичних групах, більшість реакцій були низького чи середнього ступеня тяжкості, явища минули.</p> <p><i>Резюме даних щодо побічних реакцій</i></p> <p>Кількість реакцій, які були класифіковані як такі, що мають ймовірний чи можливий причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом, у добровольців з групи плацебо була більшою, ніж у добровольців з групи плацебо (80,9 %, 243,3 на 100 PUE в порівнянні з 50,7 %, 99,7 на 100 PUE). Симптоми з боку ШКТ є добре відомою побічною реакцією при отриманні агоністів ГПП-1Р, отже, частіші оцінки можливості причинно-наслідкового зв'язку реакцій з</p>

досліджуваним препаратом в групі семаглутиду, ймовірно, є наслідком більшої кількості реакцій з боку ШКТ в цій групі.

Так само, більшою була і кількість добровольців в групі семаглутиду, в порівнянні з показниками в групі плацебо, які знизили дозу препарату (11,2 % в порівнянні з 0,7 %), тимчасово переривали терапію (14,5 % в порівнянні з 8,6 %) чи яким скасовували подальше введення досліджуваного препарату (5,9 % в порівнянні з 4,6 %) внаслідок ПР.

Кількість добровольців зі СПР була меншою в групі семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо (7,9 % в порівнянні з 11,8 %), втім частота СПР була подібною (6,0 в порівнянні з 7,5 реакцій на 100 PUE). В обох терапевтичних групах більшість СПР належали до СОК (система органів та класів) «Інфекційні захворювання та паразитарні інвазії». СПР в обох терапевтичних групах були розподілені, в малій кількості, за кількома термінами переважного вжитку (РТ), без явного групування. В групі семаглутиду незначне групування (4 реакції у трьох добровольців) СПР відбулось за СОК «Порушення з боку гепатобіліарної системи» (РТ холелітіаз, холецистит), а в групі плацебо спостерігали незначне групування (4 реакції у чотирьох добровольців) за СОК «Новоутворення доброякісні, злоякісні та не уточнені».

В дослідженні був зареєстрований один випадок смерті внаслідок гострого інфаркту міокарда. Дослідник додав альтернативну етіологію, наявність супутнього захворювання (атеросклероз коронарних артерій).

За більшістю заздалегідь визначених сфер безпеки особливого інтересу очевидна різниця між терапевтичними групами, семаглутиду та плацебо, була відсутня. В групі семаглутиду кількість добровольців з реакціями з боку ШКТ, гострими реакціями з боку жовчного міхура, алергічними реакціями та гіпоглікемічними явищами, а також частота цих реакцій, були більшими, ніж в групі плацебо. Щодо реакцій з боку серцево-судинної системи та помилок при застосуванні препарату, кількість добровольців та частота реакцій при отриманні семаглутиду були нижчими, ніж в групі плацебо. Повідомлення про реакції, пов'язані з гострим панкреатитом, гострою нирковою недостатністю чи підозрою на переніс збудника інфекції з досліджуваним препаратом, були відсутні.

#### *Клінічні лабораторні аналізи*

Клінічно значуща різниця при застосуванні різних препаратів, за результатами лабораторних біохімічних аналізів, виявлена не була.

Були зареєстровані чотири реакції (у трьох добровольців) підвищення значень за результатами біохімічного аналізу (АЛТ, АСТ), що перевищувало рівень межі безпеки – дві реакції в групі семаглутиду та дві реакції в групі плацебо. Жодне з реакцій не відповідало критеріям закону Хая.

Геометричне середнє значення вмісту амілази та ліпази не виходило за межі діапазону норми в період терапії в обох терапевтичних групах. Для добровольців з групи семаглутиду розрахункові коефіцієнти співвідношення з показниками до початку терапії свідчать про незначне зростання вмісту амілази (13 %) та дещо більше зростання вмісту ліпази (47 %) в період терапії. Зростання вмісту, як амілази, так і ліпази, в групі семаглутиду було нижчим протягом другого року участі в дослідженні. У добровольців групи плацебо середній рівень вмісту амілази та ліпази залишався близьким до рівня до початку терапії протягом усієї участі в дослідженні.

	<p>Розрахований середній рівень кальцитоніну у добровольців обох терапевтичних груп залишався близьким до рівня до початку терапії протягом усього періоду терапії. Жоден з індивідуальних випадків підвищення вмісту кальцитоніну не відповідав діагностичному критерію &gt; 100 нг/л протягом періоду терапії.</p> <p>В цілому, кількість добровольців зі збільшенням частоти пульсу при отриманні семаглутиду була більшою, ніж в групі плацебо. Розрахована різниця між групами семаглутиду та плацебо через 104 тижні була статистично вірогідною (4,14 удари/хв. [ДІ 2,05; 6,24, р-рівень 0,0001]). Після сімох тижнів, вільних від терапії, медіана значення частоти пульсу в добровольців з групи семаглутиду (74 удари /хв.) та плацебо (76 удари /хв.) була порівняною.</p> <p><i>Частота пульсу</i></p> <p>В цілому, кількість добровольців зі збільшенням частоти пульсу при отриманні семаглутиду була більшою, ніж в групі плацебо. Розрахована різниця між групами семаглутиду та плацебо через 104 тижні була статистично вірогідною (4,14 удари/хв. [ДІ 2,05; 6,24, р-рівень 0,0001]). Після сімох тижнів, вільних від терапії, медіана значення частоти пульсу в добровольців з групи семаглутиду (74 удари /хв.) та плацебо (76 удари/хв.) була порівняною.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>За результатами цього дослідження, проведеного з включенням добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, рандомізованих для отримання семаглутиду, по 2,4 мг, чи плацебо, в якості додатку до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, було зроблено наступні висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ефективність семаглутиду по 2,4 мг перевищувала ефективність плацебо за показниками зменшення маси тіла (-15,18 % в порівнянні з -2,62 %; ETD: -12,55 % [-15,33; -9,77]<sub>95% ДІ</sub>), наявності відповіді, зменшення маси тіла на 5 % та 10 %, зменшення окружності талії та систолічного артеріального тиску.</li> <li><input type="checkbox"/> Перевага семаглутиду по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо, була виявлена також і за параметрами фактори ризику для серцево-судинної системи та метаболізм глюкози.</li> <li><input type="checkbox"/> Розраховане середнє зниження маси тіла добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг станом на 104 тиждень становило 17,4 % (без плацебо контролю).</li> <li><input type="checkbox"/> Семаглутид по 2,4 мг, в цілому, переносився добре, профіль безпеки та переносимості відповідав визначеному при застосуванні інших препаратів класу агоністів ГПП-1Р.</li> </ul>

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 №27**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордіск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Вплив семаглутиду, по 2,4 мг, один раз на тиждень, на спустошення шлунка у добровольців, що страждають на ожиріння. NN9536-4455
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 15 лютого 2019 Дата загального завершення: 04 листопада 2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

9. Кількість досліджуваних	В цілому, була запланована рандомізація 72 добровольців. Був проведений скринінгу 125 добровольців, 72 були рандомізовані та отримували досліджуваний препарат (по 36 в кожній з терапевтичних груп), 70 добровольців завершили участь в дослідженні, по 35 в кожній з терапевтичних груп, по два добровольці були відсторонені від подальшої участі в дослідженні після рандомізації, один доброволець з групи семаглутиду відкликав згоду, одного добровольця з групи плацебо було відсторонено в зв'язку з побічною реакцією (ПР).
10. Мета та вторинні клінічні цілі випробування	<p>Первинна задача:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Порівняння впливу семаглутиду, при п/ш введенні по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо на спустошення шлунка.</li> </ul> <p>Вторинні задачі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Порівняння впливу семаглутиду при п/ш введенні по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо на споживання енергії, при необмеженому доступі до їжі.</li> <li><input type="checkbox"/> Порівняння впливу семаглутиду при п/ш введенні по 2,4 мг, один раз на тиждень, та плацебо на апетит.</li> </ul> <p>Пошукова задача</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Порівняння впливу семаглутиду при п/ш введенні по 2,4 мг, один раз на тиждень, на контроль харчової поведінки.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Було проведено одноцентрове, рандомізоване, в паралельних групах, плацебо контрольоване дослідження для оцінки фармакодинамічних (ФД) ефектів семаглутиду по 2,4 мг, при введенні добровольцям, що страждають на ожиріння (індекс маси тіла [ІМТ] 30 – 45 кг/м<sup>2</sup>). Добровольці були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання семаглутиду чи плацебо протягом 20 тижнів (21 доза один раз на тиждень). Дослідження складалось з періоду скринінгу тривалістю до чотирьох тижнів, 20-тижневого періоду терапії (включно з 16-тижневим періодом збільшення дози до досягнення дози семаглутиду 2,4 мг) та 7-тижневого подальшого періоду після введення останньої дози. Був передбачений візит до дослідницького центру до початку терапії та через 20 тижнів, з проведенням тесту з їжею, стандартизованим сніданком, під час якого приймали парацетамол (по три розчинні таблетки, 1500 мг в цілому), та подальшим обідом без обмеження доступу до їжі. Спустошення шлунка оцінювали з профілями концентрації парацетамолу протягом до 5 годин після стандартизованого сніданку (площа під кривою концентрація парацетамолу – час [AUC<sub>0-5h,para</sub>], максимальна концентрація парацетамолу [C<sub>max,para</sub>] та час до досягнення рівня C<sub>max,para</sub> [t<sub>max,para</sub>]). Також оцінювали отримання енергії під час обіду без обмеження доступу до їжі. Параметри апетиту: відчуття голоду, повноти, насичення, очікуваного споживання їжі та композитного кінцевого параметра: сукупна оцінка апетиту (ОАС), а також спраги, нудоти та самопочуття оцінювали до прийому їжі та в період після прийому їжі, після сніданку та після обіду без обмеження доступу до їжі, за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Жадання їжі, за досвідом добровольця за попередні сім днів, оцінювали з використанням анкети Контроль харчової поведінки (COEQ), для визначення інтенсивності та типу жадання, відчуття голоду та насиченості, а також суб'єктивного відчуття апетиту та настрою.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Інформована згода була отримана до початку будь-яких заходів, пов'язаних з дослідженням. Заходами, пов'язаними з дослідженням, є будь-які процедури, передбачені в дослідженні, включно з заходами для оцінки відповідності критеріям включення в дослідження.</li> </ul>

	<input type="checkbox"/> Чоловіки чи жінки віком 18 – 65 років (включно) на час підписання документа про поінформовану згоду. <input type="checkbox"/> ІМТ від 30,0 до 45,0 кг/м <sup>2</sup> (включно).												
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид був поставлений компанією А/Т Ново Нордиск, для введення препарату використовували попередньо заповнені шприц-ручки PDS290.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Доза</th> <th>Номер серії</th> <th>Термін придатності</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Семаглутид, 1,0 мг/мл</td> <td>0,25 та 0,5 мг один раз на тиждень</td> <td>HP50620</td> <td>18 квітня 2020</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид, 3,0 мг/мл</td> <td>1,0, 1,7 та 2,4 мг один раз на тиждень</td> <td>HP51338</td> <td>24 квітня 2020</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Доза	Номер серії	Термін придатності	Семаглутид, 1,0 мг/мл	0,25 та 0,5 мг один раз на тиждень	HP50620	18 квітня 2020	Семаглутид, 3,0 мг/мл	1,0, 1,7 та 2,4 мг один раз на тиждень	HP51338	24 квітня 2020
Досліджуваний препарат	Доза	Номер серії	Термін придатності										
Семаглутид, 1,0 мг/мл	0,25 та 0,5 мг один раз на тиждень	HP50620	18 квітня 2020										
Семаглутид, 3,0 мг/мл	1,0, 1,7 та 2,4 мг один раз на тиждень	HP51338	24 квітня 2020										
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат порівняння, плацебо, був поставлений компанією А/Т Ново Нордиск, для його введення використовували попередньо заповнені шприц-ручки PDS290. Номер серії HP51152, термін придатності 30 жовтня 2019.</p>												
15. Супутня-терапія	-												
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинний кінцевий параметр</p> <input type="checkbox"/> AUC <sub>0-5h,para</sub> (h*µg/mL) Допоміжні вторинні кінцеві параметри <input type="checkbox"/> AUC <sub>0-1h,para</sub> (h*µg/mL), максимальна концентрація парацетамолу (C <sub>max,para</sub> [µg/mL]) та час до досягнення C <sub>max,para</sub> (t <sub>max,para</sub> [h]) <input type="checkbox"/> Споживання енергії (кДж) під час обіду без обмеження доступу до їжі. <input type="checkbox"/> Середня оцінка після їжі відчуття голоду, насичення, ситості, очікуваного споживання їжі та ОАС. Пошукові кінцеві параметри <input type="checkbox"/> Жадання їжі за анкетною COEQ												
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Була здійснена оцінка наступних кінцевих параметрів безпеки:</p> <input type="checkbox"/> Загальна кількість побічних реакцій (ПР). <input type="checkbox"/> Систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) та частота пульсу.												
18. Статистичні методи	<p><b>Визначення об'єму вибірки</b>  Об'єм вибірки був розрахований таким чином, аби забезпечити достатню точність розрахованого коефіцієнта співвідношення при отриманні різних препаратів за первинним кінцевим параметром. Цільове значення половини 95 % довірчого інтервалу (ДІ) логарифмічно трансформованого значення коефіцієнта співвідношення становить 0,15 (що відповідає приблизно 15 % коефіцієнту співвідношення).  Виходячи з припущення, що стандартне відхилення логарифмічно трансформованого значення за первинним кінцевим параметром, стандартизованого за показниками до початку терапії, становить 0,25, для досягнення цілі з 90 % ймовірністю необхідно було, щоби по 29 добровольців завершили терапію в кожній з груп. З урахуванням вибуття рандомізувати слід було 72 добровольців.</p> <p><b>Визначення наборів даних для аналізу:</b>  - Повний набір даних для аналізу складався з даних усіх добровольців, які були рандомізовані та отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольців враховували при проведенні аналізу як таких, що</p>												

	<p>«отримали лікування».</p> <p>- Набір даних для оцінки безпеки складався з даних усіх добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольців, дані яких були включені до набору даних для оцінки безпеки, враховували як таких, що «отримали лікування».</p> <p><b>Статистичний аналіз:</b></p> <p><u>Первинний кінцевий параметр</u></p> <p>Дані за цим кінцевим параметром надавали логарифмічній трансформації та аналізували з використанням коваріаційної моделі, з урахування логарифмічно трансформованого значення <math>AUC_{0-5h, baseline, para}</math> в якості коваріати, а препарату (семаглутид по 2,4 мг чи плацебо) в якості фактору. Значення коефіцієнту співвідношення (семаглутид по 2,4 мг/плацебо) наведене з 95 % ДІ.</p> <p><u>Допоміжні вторинні кінцеві параметри</u></p> <p>- Дані за допоміжними вторинними кінцевими параметрами, <math>AUC_{0-1h, para}</math>, <math>C_{max, para}</math>, <math>t_{max, para}</math>, аналізували так саме, як за первинними кінцевим параметром. Якщо значення <math>C_{max, para}</math> було досягнуте в понад однієї часової точки, обирали першу часову точку.</p> <p>- Дані за допоміжними вторинними кінцевими параметрами, отримання енергії та параметри апетиту, оцінені за шкалою ВАШ, аналізували з використанням моделі, подібної до застосованої для аналізу за первинними кінцевим параметром, але без логарифмічної трансформації значень.</p> <p><u>Пошуковий кінцевий параметр</u></p> <p><input type="checkbox"/> Щодо оцінок за анкетною COEQ, оцінки за кожним пунктом аналізували окремо, включно зі зміною в порівнянні зі значеннями до початку терапії, за кожним пунктом, з урахування значення до початку терапії в якості коваріати, а препарату в якості фактору.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики та характеристики добровольців до початку терапії були, в цілому, подібні в терапевтичних групах. Близько 61 % добровольців були чоловіками, середній вік становив 42,8 років, середнє значення ІМТ 34,4 кг/м<sup>2</sup>. Усі добровольці мали задовільний загальний стан здоров'я, серйозні медичні явища в анамнезі були відсутні.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>При отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо після 20 тижнів терапії:</p> <p><input type="checkbox"/> Уповільнення спустошення шлунка виявлене не було. Спостерігали статистично вірогідне збільшення значення <math>AUC_{0-5h, para}</math> на 8 %. Після стандартизації за масою тіла станом на 20 тиждень різниця втратила статистичну вірогідність.</p> <p><input type="checkbox"/> Статистично вірогідна різниця значень <math>AUC_{0-1h, para}</math>, <math>C_{max, para}</math> чи <math>t_{max, para}</math> виявлена не була.</p> <p><input type="checkbox"/> Виявлене статистично вірогідне зниження споживання енергії до 940 кДж під час обіду без обмеження доступу до їжі. Споживання енергії під час обіду без обмеження доступу до їжі було на 35 % нижчим при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з плацебо.</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінки ОАС свідчили про зниження апетиту. Різниця при отриманні різних препаратів досягала статистичної вірогідності за усіма параметрами апетиту, відчуття голоду, насиченості, ситості та очікуваного споживання їжі, на користь семаглутиду по 2,4 мг.</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, результати оцінок, наданих за анкетною COEQ, свідчать про кращий контроль споживання їжі, зниження голоду та менше жадання їжі.</p>

<p>21. Результати безпеки</p>	<p><input type="checkbox"/> В цілому, було повідомлено про 271 ПР у 29 добровольців (80,6 %) в групі отримання семаглутиду по 2,4 мг та про 180 ПР у 33 добровольців (917 %) з групи плацебо.</p> <p><input type="checkbox"/> Повідомлення про випадки смерті були відсутні.</p> <p><input type="checkbox"/> Було повідомлено про дві серйозні ПР (СПР): одна за терміном переважного вжитку (РТ) абсцес товстої кишки у добровольця з групи плацебо і одна за РТ 1 нещасний транспортний випадок у добровольця з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг. Обидві реакції були класифіковані дослідником як такі, що не мають причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваним препаратом. СПР в групі плацебо було високого ступеня тяжкості.</p> <p><input type="checkbox"/> Найчастішими ПР, за класифікацією за системами органів та класів, були порушення з боку шлунково-кишкового тракту, кількість добровольців, які повідомили про такі реакції, в групі семаглутиду (69,4 %) була більшою, ніж в групі плацебо (38,9 %).</p> <p><input type="checkbox"/> Усі ПР з боку шлунково-кишкового тракту були несерйозними, низького чи середнього ступеня тяжкості, більшість з них були короткотривалими.</p> <p><input type="checkbox"/> Середнє збільшення частоти пульсу становило 5 ударів/хв. у добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><input type="checkbox"/> Клінічно значущий вплив на спустошення шлунка при отриманні семаглутиду по 2,4 мг виявлений не був.</p> <p><input type="checkbox"/> Споживання енергії під час обіду без обмеження доступу до їжі станом на 20 тиждень скоротило на 35 % при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо.</p> <p><input type="checkbox"/> При отриманні семаглутиду по 2,4 мг спостерігали зниження апетиту, кращий контроль апетиту та жадання їжі.</p> <p><input type="checkbox"/> В цілому, профіль безпеки та переносимості відповідав визначеному в попередніх клінічних фармакологічних дослідженнях семаглутиду. Повідомлення про нові проблеми безпеки були відсутні.</p>

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 №28**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Вегові® ФлексТач® Wegovy® FlexTouch®
2. Заявник	А/Т Ново Нордск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордск
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	Вплив та безпека семаглутиду, по 2,4 мг, один раз на тиждень, в порівнянні з показниками при застосуванні ліраглутиду, по 3,0 мг, один раз на тиждень, на контроль маси тіла добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням. Назва дослідження в реєстрі clinicaltrial.gov: Пошукове дослідження для оцінки того, наскільки семаглутид, в порівнянні з ліраглутидом, допомагає добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням (КРОК 8). NN9536-4576 (КРОК 8)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3б
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 11 вересня 2019 Дата первинного завершення: 27 березня 2021 Дата глобального завершення: 11 травня 2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість	Було заплановано провести скринінг приблизно 396 добровольців, аби

досліджуваних	рандомізувати для отримання досліджуваних препаратів 336 добровольців. Був проведений скринінг 387 добровольців, отримували препарати. В цілому, 94,4 % завершили участь в дослідженні.				
		Сема N (%)	Ліра, 3,0 мг	Плацебо N (%)	В цілому
	Проведений скринінг				387
	Відсіяні за результатами скринінгу				47
	Відсторонені до рандомізації				2
	Рандомізовані	126 ( 100)	127 ( 100)	85 ( 100)	338 ( 100)
	Отримували препарат	126 ( 100)	127 ( 100)	85 ( 100)	338 ( 100)
	Набори даних для аналізу				
	Повний набір даних для аналізу	126 ( 100)	127 ( 100)	85 ( 100)	338 ( 100)
	Набір даних для аналізу безпеки	126 ( 100)	127 ( 100)	85 ( 100)	338 ( 100)
	Завершили терапію				
	Отримували терапію до тижня 68 (завершили терапію)	109 (86,5)	92 (72,4)	70 (82,4)	271 (80,2)
	Завершили терапію після привнаймні однієї тимчасової перерви терапії	12 ( 9,5)	2 ( 1,6)	3 ( 3,5)	17 ( 5,0)
	Здійснили візит після завершення терапії без попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	109 (86,5)	92 (72,4)	70 (82,4)	271 (80,2)
	Подальше отримання досліджуваного препарату скасоване	17 (13,5)	35 (27,6)	15 (17,6)	67 (19,8)
	Первинна причина скасування досліджуваного препарату				
	Побічні реакції	3 ( 2,4)	15 (11,8)	3 ( 3,5)	21 ( 6,2)
	Порушення протоколу	2 ( 1,6)	1 ( 0,8)	0	3 ( 0,9)
	Участь в іншому клінічному дослідженні	2 ( 1,6)	0	0	2 ( 0,6)
	Інше	0	1 ( 0,8)	0	1 ( 0,3)
	Вагітність	2 ( 1,6)	1 ( 0,8)	0	3 ( 0,9)
	Відсутність ефективності	0	0	( 2,4)	2 ( 0,6)
	Виникнення проблеми безпеки за оцінкою, наданою дослідником	0	1 ( 0,8)	0	1 ( 0,3)
	Відкликання поінформованої згоди	1 ( 0,8)	3 ( 2,4)	1 ( 1,2)	5 ( 1,5)
	Втрачений контакт для подальшого спостереження	3 ( 2,4)	7 ( 5,5)	4 ( 4,7)	14 ( 4,1)
	Інші причини	6 ( 4,8)	7 ( 5,5)	5 ( 5,9)	18 ( 5,3)
	Здійснили візит після завершення терапії після попереднього скасування подальшого отримання досліджуваного препарату	9 ( 7,1)	25 (19,7)	10 (11,8)	44 (13,0)
	Завершили участь в дослідженні				
	Здійснили візит після завершення участі в дослідженні (завершили участь в дослідженні)	120 (95,2)	118 (92,9)	81 (95,3)	319 (94,4)
	Здійснили візит після завершення участі в дослідженні та візит після завершення терапії без попереднього скасування досліджуваного препарату	108 (85,7)	92 (72,4)	70 (82,4)	270 (79,9)
	Відсторонені від подальшої участі в дослідженні	6 ( 4,8)	9 ( 7,1)	4 ( 4,7)	19 ( 5,6)
	Первинна причина відсторонення від подальшої участі в дослідженні				
	За бажанням добровольця	2 ( 1,6)	4 ( 3,1)	1 ( 1,2)	7 ( 2,1)
	Втрачений контакт для подальшого спостереження	4 ( 3,2)	5 ( 3,9)	3 ( 3,5)	12 ( 3,6)
	Відсторонені від подальшої участі в дослідженні до 68 тижня	4 ( 3,2)	6 ( 4,7)	2 ( 2,4)	12 ( 3,6)
	Відсторонені від подальшої участі в дослідженні без попереднього скасування	1 ( 0,8)	2 ( 1,6)	1 ( 1,2)	4 ( 1,2)

	<p>подальшого отримання досліджуваного препарату</p> <p>N: кількість добровольців, %: відсоток від рандомізованих добровольців.</p> <p>Часові точки класифікували, як точки в період терапії, якщо досліджуваний препарат був отриманий, незалежно від дози, в період попередніх 14 днів. «Скасування подальшого отримання досліджуваного препарату» означає, що доброволець припинив введення досліджуваного препарату та не відновив його введення, отже, не може бути класифікований як такий, що «отримував препарат» в період завершення терапії (тиждень 68). Тимчасове припинення – пропуск введення щонайменше двох доз досліджуваного препарату поспіль та відновлення подальшого введення до завершення терапії (тиждень 68).</p> <p>Вказані лише причини скасування досліджуваного препарату чи відсторонення від подальшої участі в дослідженні, фактично зареєстровані принаймні для одного добровольця.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><b>Первинні задачі</b></p> <p>Демонстрація переваги п/ш введення семаглутиду, дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, в порівнянні з ліраглутидом, по 3,0 мг, один раз на день, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, а також принаймні одним захворюванням, пов'язаним з надлишковою масою тіла, за впливом на масу тіла.</p> <p><b>Вторинні задачі</b></p> <p>Порівняння безпеки та переносимості семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, в порівнянні з ліраглутидом, по 3,0 мг, один раз на день, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, а також принаймні одним захворюванням, пов'язаним з надлишковою масою тіла.</p> <p>Порівняння впливу семаглутиду, при п/ш введенні дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, в порівнянні з ліраглутидом, по 3,0 мг, один раз на день, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, а також принаймні одним захворюванням, пов'язаним з надлишковою масою тіла, на фактори ризику для серцево-судинної системи та метаболізм глюкози.</p> <p>Демонстрація переваги п/ш введення семаглутиду, дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, в порівнянні з плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, а також принаймні одним захворюванням, пов'язаним з надлишковою масою тіла, за впливом на масу тіла.</p> <p>Демонстрація переваги п/ш введення ліраглутиду, по 3,0 мг, один раз на день, в порівнянні з плацебо, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, для добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, а також принаймні одним захворюванням, пов'язаним з надлишковою масою тіла, за впливом на масу тіла.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Було проведено 68-тижневе рандомізоване, відкрите, з парним плацебо контролем, багатоцентрове клінічне дослідження в США, для порівняння результатів п/ш введення семаглутиду, дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, та п/ш введення ліраглутиду, по 3,0 мг, один раз на день, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням. Семаглутид, один раз на тиждень, та ліраглутид, один раз на день, застосовували без маскування, а в кожній з терапевтичних груп терапія здійснювалась в подвійний сліпий спосіб, із застосуванням плацебо, яке добровольці</p>

	<p>вводили з такою ж частотою, що і активний препарат. Добровольців було рандомізовано у співвідношенні 3 : 1 : 3 : 1, для отримання семаглутиду, п/ш, дозою по 2,4 мг, один раз на тиждень, або плацебо до семаглутиду один раз на тиждень, чи ліраглутиду, п/ш, по 3,0 мг, один раз на день, або плацебо до ліраглутиду, один раз на день, в якості доповнення до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності. Для статистичного аналізу дані обох груп плацебо були об'єднані до однієї сукупної групи плацебо.</p>																														
12. Основні критерії включення	<p>1. Чоловіки чи жінки віком <math>\geq 18</math> років на час підписання документа про інформовану згоду.</p> <p>2. Індекс маси тіла (ІМТ) <math>\geq 30,0</math> кг/м<sup>2</sup> чи <math>\geq 27,0</math> кг/м<sup>2</sup> при наявності принаймні одного з наступних порушень, зумовлених надлишковою масою тіла (лікування в зв'язку з якими доброволець отримує чи не отримує): гіпертензія, дисліпідемія, обструктивне апное уві сні чи серцево-судинне захворювання.</p> <p>3. Наявність в анамнезі принаймні однією невдалої спроби позбавитись зайвої ваги шляхом дотримання дієти (за оцінкою, наданою добровольцем).</p>																														
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Семаглутид (код препарату: NNC0113-0217), вводили один раз на тиждень з використанням попередньо наповнених шприц-ручок PDS290 з 3 мл картриджами з вмістом 1,0 мг/мл чи 3,0 мг/мл семаглутиду (в залежності від рівня дози). Збільшення дози семаглутиду відбувалось протягом перших 16 тижнів після рандомізації, дозу збільшували з інтервалом чотири тижні (до дози 0,5, 1,0, 1,7 та 2,4 мг/тиждень) з метою досягнення підтримувальної дози, 2,4 мг, один раз на тиждень, через 16 тижнів. Якщо підтримувальна доза, 2,4 мг, була непереносимою для добровольця, можливо було введення нижчою дозою, по 1,7 мг семаглутиду один раз на тиждень.</p> <p>Під час візиту 18 (тиждень 44) усіх добровольців з груп отримання семаглутиду/плацебо до семаглутиду переводили з використання шприц-ручок PDS290 на однодозові шприц-ручки DV3396 з 0,75 мл попередньо наповненими картриджами з вмістом 3,2 мг/мл семаглутиду. Для добровольців, що отримували препарат нижчою дозою на час переведення, були наявні однодозові шприц-ручки з препаратом нижчої концентрації (0,5 мг/мл, 1,0 мг/мл, 2,0 мг/мл та 2,27 мг/мл).</p> <p>Інформація щодо номерів серій та терміну придатності семаглутиду наведена в таблиці нижче.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний лікарський засіб</th> <th>Доза</th> <th>Номер серії</th> <th>Термін придатності</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Семаглутид В 3,0 мг/мл, 3 мл, шприц-ручка PDS290</td> <td>0,24, 0,5, 1,0, 1,7, 2,4 мг, один раз на тиждень</td> <td>HP53045 JP51975</td> <td>10 грудня 2020 14 січня 2022</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид D 3,2 мг/мл, 0,75 мл, шприц-ручка DV3396</td> <td>2,4 мг, один раз на тиждень</td> <td>KX51152 KX51073 JX51032</td> <td>24 червня 2021 24 червня 2021 24 грудня 2020</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид D 2,27 мг/мл, 0,75 мл, шприц-ручка DV3396</td> <td>1,7 мг, один раз на тиждень</td> <td>KX51101</td> <td>01 липня 2021</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид D 2,0 мг/мл, 0,5 мл, шприц-ручка DV3396</td> <td>1,0 мг, один раз на тиждень</td> <td>KX51071</td> <td>30 червня 2021</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид D 1,0 мг/мл, 0,5 мл, шприц-ручка DV3396</td> <td>0,5 мг, один раз на тиждень</td> <td>KX51114 JX51021</td> <td>04 липня 2021 04 липня 2021</td> </tr> <tr> <td>Семаглутид D 0,5 мг/мл, 0,5 мл, шприц-ручка DV3396</td> <td>0,25 мг, один раз на тиждень</td> <td>KX51081</td> <td>07 липня 2021</td> </tr> </tbody> </table>			Досліджуваний лікарський засіб	Доза	Номер серії	Термін придатності	Семаглутид В 3,0 мг/мл, 3 мл, шприц-ручка PDS290	0,24, 0,5, 1,0, 1,7, 2,4 мг, один раз на тиждень	HP53045 JP51975	10 грудня 2020 14 січня 2022	Семаглутид D 3,2 мг/мл, 0,75 мл, шприц-ручка DV3396	2,4 мг, один раз на тиждень	KX51152 KX51073 JX51032	24 червня 2021 24 червня 2021 24 грудня 2020	Семаглутид D 2,27 мг/мл, 0,75 мл, шприц-ручка DV3396	1,7 мг, один раз на тиждень	KX51101	01 липня 2021	Семаглутид D 2,0 мг/мл, 0,5 мл, шприц-ручка DV3396	1,0 мг, один раз на тиждень	KX51071	30 червня 2021	Семаглутид D 1,0 мг/мл, 0,5 мл, шприц-ручка DV3396	0,5 мг, один раз на тиждень	KX51114 JX51021	04 липня 2021 04 липня 2021	Семаглутид D 0,5 мг/мл, 0,5 мл, шприц-ручка DV3396	0,25 мг, один раз на тиждень	KX51081	07 липня 2021
Досліджуваний лікарський засіб	Доза	Номер серії	Термін придатності																												
Семаглутид В 3,0 мг/мл, 3 мл, шприц-ручка PDS290	0,24, 0,5, 1,0, 1,7, 2,4 мг, один раз на тиждень	HP53045 JP51975	10 грудня 2020 14 січня 2022																												
Семаглутид D 3,2 мг/мл, 0,75 мл, шприц-ручка DV3396	2,4 мг, один раз на тиждень	KX51152 KX51073 JX51032	24 червня 2021 24 червня 2021 24 грудня 2020																												
Семаглутид D 2,27 мг/мл, 0,75 мл, шприц-ручка DV3396	1,7 мг, один раз на тиждень	KX51101	01 липня 2021																												
Семаглутид D 2,0 мг/мл, 0,5 мл, шприц-ручка DV3396	1,0 мг, один раз на тиждень	KX51071	30 червня 2021																												
Семаглутид D 1,0 мг/мл, 0,5 мл, шприц-ручка DV3396	0,5 мг, один раз на тиждень	KX51114 JX51021	04 липня 2021 04 липня 2021																												
Семаглутид D 0,5 мг/мл, 0,5 мл, шприц-ручка DV3396	0,25 мг, один раз на тиждень	KX51081	07 липня 2021																												
14. Препарат	Ліраглутид по 3,0 мг (Саксенда®) вводили один раз на добу з																														

порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>використанням попередньо наповнених шприц-ручок PDS290 з 3 мл картриджами з вмістом ліраглутиду 6,0 мг/мл. Дозу ліраглутиду збільшували протягом перших чотирьох тижнів після рандомізації, дозу збільшували кожний тиждень (до дози 1,2, 1,8, 2,4 та 3,0 мг), для досягнення підтримувальної дози, 3,0 мг на день, через чотири тижні.</p> <p>Номери серій та термін придатності ліраглутиду: Ліраглутид, 6,0 мг/мл (для введення дозами по 0,6, 1,2, 1,8, 2,4 та 3,0 мг один раз на день): KP52952 (17 вересня 2022), HV40121 (03 березня 2021), JV40035 (03 березня 2021).</p> <p>Плацебо вводили або один раз на тиждень (плацебо до семаглутиду), або один раз на день (плацебо до ліраглутиду), користуючись такими саме шприц-ручками та з дотриманням таких саме режимів збільшення доз, як описано вище для семаглутиду та ліраглутиду, відповідно.</p> <p>Номери серій та термін придатності плацебо до семаглутиду та плацебо до ліраглутиду:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Плацебо до семаглутиду В 0 мг/мл, шприц-ручка PDS290, 3 мл: HP53677 (06 червня 2021)</li> <li>• Плацебо до семаглутиду D placebo 0 мг/мл, однодозова шприц-ручка DV3396, 0,5 мл: KX51105 (24 лютого 2021)</li> <li>• Плацебо до семаглутиду D 0 мг/мл, DV3396 однодозова шприц-ручка, 0,75 мл: KX51106 (14 січня 2022)</li> <li>• Плацебо до ліраглутиду 0 мг/мл, шприц-ручка PDS290, 3 мл: HV40118 (28 лютого 2021), JV40034 (28 лютого 2021), KP53753 (16 вересня 2022).</li> </ul>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Здійснювали оцінку наступних параметрів ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- артеріальний тиск (систоличний та діастолічний)</li> <li>- профіль ліпідів (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди та вільні жирні кислоти)</li> <li>- hsCRP (мг/л)</li> <li>- HbA<sub>1c</sub> (%)</li> <li>- рівень глюкози в плазмі натще (мг/дл, ммоль/л)</li> <li>- сироватковий інсулін натще (мМО/л, пмоль/л)</li> <li>- глікемічна категорія (нормоглікемія, переддіабет, СД2)</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювали наступні параметри безпеки: кількість побічних реакцій (ПР), пов'язаних з терапією, кількість серйозних побічних реакцій (СПР).
18. Статистичні методи	<p><b>Набори даних для аналізу</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повний набір даних (FAS) для аналізу складався з даних усіх рандомізованих добровольців згідно з принципом потреби в терапії (ITT). Добровольців, дані яких були включені до аналізу, класифікували, як «рандомізованих».</li> <li>• Набір даних для аналізу безпеки (SAS) складався з даних усіх рандомізованих добровольців, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Добровольців, дані яких були включені до аналізу, класифікували, як таких, що «отримували препарат».</li> </ul> <p><b>Періоди спостереження</b></p> <p>Були визначені два періоди спостереження для оцінки ефективності та безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Період за час участі в дослідженні</b> був визначений, як безперервний інтервал від дати рандомізації до дати останнього контакту з</li> </ul>

дослідницьким центром. Дані за період участі в дослідженні були використані для оцінки:

- Ефективності – спостережені значення та первинна оцінювана величина.
- Безпеки – випадки смерті та явища, для яких можливий тривалий латентний період до встановлення діагнозу.

• **Період за час отримання терапії** був визначений, як інтервал від першого до останнього введення досліджуваного препарату плюс 2 – 7 тижнів періоду подальшого спостереження, за винятком періодів тимчасової перерви терапії, визначеної, як > 2 чи > 7 тижні без терапії.

Дані за період терапії (+2 тижні) були використані для оцінки:

- Ефективності – спостережені значення та гіпотетична оцінювана величина.
- Безпеки – результати ЕКГ, лабораторних аналізів, лікарських обстежень та перевірки частоти пульсу.

Дані за період терапії (+ 7 тижнів) були використані для оцінки:

- Безпеки – ПР та явища, що підлягають оцінці.

#### **Аналіз об'єму вибірки**

Запланований об'єм вибірки, 336 добровольців (126 в групі семаглутиду по 2,4 мг, 42 в групі плацебо до семаглутиду, 126 в групі ліраглутиду по 2,0 мг та 42 в групі плацебо до ліраглутиду), забезпечував ефективну статистичну силу 92 % оцінки за чотирма кінцевими параметрами в ієрархічній процедурі (семаглутид по 2,4 мг, один раз на тиждень в порівнянні з ліраглутидом по 3,0 мг один раз на день). На додаток, об'єм вибірки, 84 добровольці в сукупній групі плацебо (по 42 в групі плацебо до семаглутиду та групі плацебо до ліраглутиду) забезпечує статистичну силу > 99 % для порівняння даних при отриманні семаглутиду по 2,4 мг один раз на тиждень та даних сукупної групи плацебо за первинним кінцевим параметром.

#### **Статистичний аналіз**

##### **Первинні кінцеві параметри**

Для розгляду первинної оцінюваної величини модель % зміни маси тіла була проаналізована методом лінійної регресії (коваріаційний аналіз) % зміни маси тіла з урахуванням рандомізованої терапії в якості фактору, а маси тіла (кг) до початку терапії – в якості коваріати. Рандомізована терапія була закодована в три рівні: семаглутид по 2,4 мг, ліраглутид по 3,0 мг та сукупні групи плацебо. Були проведені тести для демонстрації переваги семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з ліраглутидом по 3,0 мг. Були використані усі наявні дані станом на 68 тиждень, дані, відсутні на 68 тиждень, були підставлені, кінцеві параметри були розраховані за підставленими значеннями. Методика множинної підстановки (McEvoy) була використана для аналізу за первинною оцінюваною величиною, за первинними кінцевими параметрами. На додаток, був проведений аналіз чутливості для оцінки того, як впливають припущення щодо зміни маси тіла протягом періоду без оцінки маси тіла на розраховану різницю при отриманні різних препаратів, семаглутиду по 2,4 мг та ліраглутиду по 3,0 мг (з використанням методу аналізу з множинної підстановки даних в зламні моменти, множинної підстановки з «переносом до групи порівняння» та вимірних значень маси тіла [за винятком отриманих з використанням мобільних ваг]).

Вторинну оцінювану величину, % зміну маси тіла, оцінювали з використанням змішаної моделі для багаторазових вимірювань (MMRM)

для оцінки ефективності. Модель MMRM для оцінки ефективності була «припасована» з використанням значення % зміни маси тіла та тих саме факторів та коваріати, як і при проведенні первинного аналізу, з гніздуванням за візитом. Була застосована неструктурована матриця коваріації для вимірювань, отриманих для одного добровольця, з припущенням, що вимірювання для різних добровольців були незалежними.

#### **Підтверджувальні вторинні кінцеві параметри**

Моделлю для аналізу даних за кінцевими параметрами, наявність відповіді, зниження маси тіла на 10, 15 та 20 %, була модель логістичної регресії з використанням рандомізованої терапії, як фактору, значення маси тіла (кг) до початку терапії в якості коваріати. Рандомізована терапія була закодована в три рівні: семаглутид по 2,4 мг, ліраглутид по 3,0 мг та сукупні групи плацебо. Були використані усі наявні дані станом на 68 тиждень, дані, відсутні на 68 тиждень, були підставлені, кінцеві параметри були розраховані за підставленими значеннями. Була проведена перевірка методом логістичної регресії чутливості аналізу даних щодо наявності відповіді, зниження маси тіла на 10, 15 та 20 %, з урахуванням добровольців, для яких були відсутні дані за 68 тиждень, як таких, у кого відповідь була відсутня.

За вторинною оцінюваною величиною дані щодо наявності відповіді, зниження маси тіла на 10, 15 та 20 %, аналізували з використанням такої ж моделі MMRM, за винятком того, що в якості змінної відповіді в моделі використовували значення маси тіла (кг). У випадку добровольців, для яких були відсутні дані щодо маси тіла в 68 тиждень, індивідуальні значення маси тіла прогнозували за моделлю MMRM, та класифікували кожного добровольця, як такого, у кого відповідь, зменшення маси тіла на 10, 15 чи 20 %, наявна чи відсутня. Така класифікація була надалі проаналізована з використанням моделі логістичної регресії з урахуванням рандомізованої терапії в якості фактору, а маси тіла (кг) в якості коваріати.

#### **Стратегія та гіпотези статистичної перевірки**

Був проведений аналіз даних щодо переваги семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з ліраглутидом, по 3,0 мг, за первинними та підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами, з дотриманням статистичної стратегії з фіксованою послідовністю. Згідно з цією стратегією аналіз даних за кінцевими параметрами здійснювали в заздалегідь визначеному ієрархічному порядку, з рівнем вірогідності 5 %, та пересувались до оцінки наступного кінцевого параметра лише після підтвердження статистично вірогідної переваги ( $p$ -рівень  $< 5\%$ ) за попереднім кінцевим параметром.

#### **Допоміжні вторинні кінцеві параметри**

Як правило, аналіз даних за допоміжними вторинними кінцевими параметрами ефективності аналізували для кожної оцінюваної величини. Дані за кінцевими параметрами аналізували в такий саме спосіб, як і за первинними кінцевим параметром, % зміна маси тіла. Усі тести були проведені для підтвердження переваги семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з ліраглутидом по 3,0 мг.

Дані за допоміжними вторинними кінцевими параметрами безпеки, а саме, зміни категорії за глікемічним станом, скасування подальшого введення досліджуваного препарату, отримуваного згідно з рандомізацією, ПР в період участі в дослідженні та СПР підсумовували методами описової статистики.

	<p><b>Зміни, внесені до статистичного аналізу</b></p> <p>Для полегшення порівняння даних дослідження КРОК 8 та попередніх досліджень результатів застосування семаглутиду по 2,4 мг чи ліраглутиду по 3,0 мг, в плані статистичного аналізу були визначені нові допоміжні кінцеві параметри після першого візиту першого добровольця, але до завершення збору даних:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна за період від до початку терапії (тиждень 0) до тижня 68 маси тіла в (кг)</li> <li>• Зміна за період від до початку терапії (тиждень 0) до тижня 68 маси тіла в (кг) (семаглутид, п/ш, по 2,4 мг, один раз на тиждень, в порівнянні з плацебо та ліраглутид, п/ш, по 3,0 мг, один раз на день, в порівнянні з плацебо)</li> <li>• Зміна за період від до початку терапії (тиждень 0) до тижня 68 маси: <ul style="list-style-type: none"> <li>- діастолічного артеріального тиску (ДАТ) (мм рт.ст.)</li> <li>- вмісту інсуліну в сироватці крові натще (мМО/л, пмоль/л)</li> </ul> </li> </ul>				
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Було заплановано провести скринінг приблизно 396 добровольців, аби рандомізувати для отримання досліджуваних препаратів 336 добровольців. Був проведений скринінг 387 добровольців, отримували препарати. В цілому, 94,4 % завершили участь в дослідженні.</p>				
		<p>Сема, 2,4 мг, N (%)</p>	<p>Ліра, 3,0 мг, N (%)</p>	<p>Сукупні групи плацебо, N (%)</p>	<p>В цілому, N (%)</p>
Кількість добровольців	126	127	85	338	
Вік (років)					
N	126 ( 100)	127 ( 100)	85 ( 100)	338 ( 100)	
18 – < 65	107 (84,9)	110 (86,6)	76 (89,4)	293 (86,7)	
65 – < 75	17 (13,5)	15 (11,8)	9 (10,6)	41 (12,1)	
75 – < 85	2 ( 1,6)	2 ( 1,6)	0	4 ( 1,2)	
≥85	0	0	0	0	
Стать					
	126 ( 100)	127 ( 100)	85 ( 100)	338 ( 100)	
Жінки	102 (81,0)	97 (76,4)	66 (77,6)	265 (78,4)	
Чоловіки	24 (19,0)	30 (23,6)	19 (22,4)	73 (21,6)	
N	126 ( 100)	127 ( 100)	85 ( 100)	338 ( 100)	
Етнічна приналежність					
Не латиноамериканці	111 (88,1)	110 (86,6)	78 (91,8)	299 (88,5)	
Латиноамериканці	15 (11,9)	17 (13,4)	7 ( 8,2)	39 (11,5)	
Расова приналежність					
N	126 ( 100)	127 ( 100)	85 ( 100)	338 ( 100)	
Білі	94 (74,6)	95 (74,8)	60 (70,6)	249 (73,7)	
Чорношкірі чи афроамериканці	25 (19,8)	20 (15,7)	19 (22,4)	64 (18,9)	
Азіати	4 ( 3,2)	6 ( 4,7)	3 ( 3,5)	13 ( 3,8)	
Інші	2 ( 1,6)	3 ( 2,4)	2 ( 2,4)	7 ( 2,1)	
Автохтонні мешканці Гавайських та інших Тихоокеанських островів	1 ( 0,8)	3 ( 2,4)	1 ( 1,2)	5 ( 1,5)	
Американські індіанці чи автохтонні мешканці Аляски	0	0	0	0	
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )					
N	126 ( 100)	127 ( 100)	85 ( 100)	338 ( 100)	
<30	9 ( 7,1)	11 ( 8,7)	4 ( 4,7)	24 ( 7,1)	
30 – <35	51 (40,5)	42 (33,1)	20 (23,5)	113 (33,4)	
35 – <40	37 (29,4)	38 (29,9)	31 (36,5)	106 (31,4)	
≥ 40	29 (23,0)	36 (28,3)	30 (35,3)	95 (28,1)	
Куріння					
N	126 ( 100)	127 ( 100)	85 ( 100)	338 ( 100)	

Ніколи не курив	81 (64,3)	94 (74,0)	51 (60,0)	226 (66,9)
Курив раніше	36 (28,6)	23 (18,1)	31 (36,5)	90 (26,6)
Поточний курець	9 (7,1)	10 (7,9)	3 (3,5)	22 (6,5)
Глікемічний стан				
N	126 (100)	127 (100)	85 (100)	338 (100)
Нормоглікемія	83 (65,9)	82 (64,6)	51 (60,0)	216 (63,9)
Предіабет	43 (34,1)	45 (35,4)	34 (40,0)	122 (36,1)

N: кількість добровольців, %: відсоток від кількості добровольців, ІМТ: індекс маси тіла. Для підсумкових даних були обрані значення, отриманні при останньому відповідному вимогам обстеженні, або під час візиту, що передував рандомізації.

Демографічні характеристики та характеристики до початку терапії за усіма категорійними змінними

	Сема, 2,4 мг, N (%)	Ліра, 3,0 мг, N (%)	Сукупні групи плацебо, N (%)	В цілому, N (%)
Кількість добровольців	126	127	85	338
Вік (років)				
N	126	127	85	338
Середнє значення (СВ)	48 (14)	49 (13)	51 (12)	49 (13)
Медіана	49	49	52	49
P5 ; P95	25 ; 71	29 ; 70	29 ; 68	27 ; 71
Мін.; Макс.	18 ; 78	19 ; 79	25 ; 74	18 ; 79
Зріст (м)				
N	126	127	85	338
Середнє значення (СВ)	1,66 (0,09)	1,67 (0,09)	1,67 (0,09)	1,67 (0,09)
Медіана	1,64	1,64	1,66	1,65
P5 ; P95	1,55 ; 1,84	1,54 ; 1,85	1,54 ; 1,83	1,54 ; 1,84
Мін.; Макс.	1,50 ; 1,93	1,50 ; 1,92	1,45 ; 2,02	1,45 ; 2,02
Маса тіла (кг)				
N	126	127	85	338
Середнє значення (СВ)	102,5 (25,3)	103,7 (22,5)	108,8 (23,1)	104,5 (23,8)
Медіана	95,6	101,8	109,1	100,7
P5 ; P95	77,5 ; 145,5	74,5 ; 147,9	80,6 ; 145,4	76,6 ; 146,8
Мін.; Макс.	67,5 ; 248,1	62,0 ; 204,2	64,1 ; 225,8	62,0 ; 248,1
ІМТ (кг/ <sup>2</sup> )				
N	126	127	85	338
Середнє значення (СВ)	37,0 (7,4)	37,2 (6,4)	38,8 (6,5)	37,5 (6,8)
Медіана	35,2	35,9	37,9	36,3
P5 ; P95	29,8 ; 48,6	29,2 ; 48,8	30,0 ; 48,8	29,6 ; 48,8
Мін.; Макс.	26,5 ; 81,0	27,6 ; 67,5	28,4 ; 68,4	26,5 ; 81,0
Окружність талії (см)				
N	126	127	85	338
Середнє значення (СВ)	111,8 (16,3)	113,5 (15,0)	115,4 (15,1)	113,3 (15,5)
Медіана	110,0	113,5	115,0	112,0
P5 ; P95	92,7 ; 141,3	94,4 ; 141,0	93,0 ; 141,0	93,0 ; 141,3
Мін.; Макс.	87,0 ; 211,4	81,3 ; 165,1	88,6 ; 176,2	81,3 ; 211,4
НЬА1с (%)				
N	126	127	85	338
Середнє значення (СВ)	5,5 (0,3)	5,5 (0,3)	5,6 (0,4)	5,5 (0,3)
Медіана	5,5	5,5	5,6	5,5
P5 ; P95	4,9 ; 6,1	5,1 ; 6,1	5,1 ; 6,3	5,0 ; 6,1
Мін.; Макс.	4,8 ; 6,4	4,6 ; 6,3	4,9 ; 6,7	4,6 ; 6,7
НЬА1с (ммоль/моль)				

	N	126	127	85	338
	Середнє значення (СВ)	36,9 (3,7)	36,9 (3,5)	37,7 (3,9)	37,1 (3,7)
	Медіана	36,6	36,6	37,7	36,6
	P5 ; P95	30,1 ; 43,2	32,2 ; 43,2	32,2 ; 45,4	31,2 ; 43,2
	Мін.; Макс.	29,0 ; 46,5	26,8 ; 45,4	30,1 ; 49,7	26,8 ; 49,7
	<p>N: кількість добровольців, СВ: стандартне відхилення, P5: 5-й перцентиль, P95: 95-й перцентиль, ІМТ: індекс маси тіла, HbA1c: гемоглобін А1с.  Для підсумкових даних були обрані значення, отриманні при останньому відповідному вимогам обстеженні, або під час візиту, що передував рандомізації.</p>				
20. Результати ефективності	<p>В цьому 68-тижневому дослідженні вплив семаглутиду, по 2,4 мг, при введенні один раз на тиждень, в якості додатку до низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності, добровольцям з надлишковою масою тіла чи ожирінням, оцінювали в порівнянні з результатами застосування ліраглутиду по 3,0 мг, при введенні один раз на день.</p> <p>За період від до початку терапії до 68 тижня була підтверджена перевага семаглутиду по 2,4 мг, в порівнянні з ліраглутидом по 3,0 мг, результатами заздалегідь визначеного статистичного ієрархічного аналізу з фіксованою послідовністю даних за первинним кінцевим параметром (зміна маси тіла [%] та підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами (зменшення маси тіла на <math>\geq 10</math> %, зменшення маси тіла на <math>\geq 15</math> % та зменшення маси тіла на <math>\geq 20</math> %). Результати наведені нижче з відповідними кінцевими параметрами.</p> <p><b>Маса тіла</b></p> <p>Перевага семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з результатами введення ліраглутиду по 3,0 мг, була підтверджена за первинним кінцевим параметром.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна маси тіла (%) зміна за період від до початку терапії до тижня 68: <math>-15,78</math> % при отриманні семаглутиду, по 2,4 мг, та <math>-6,4</math> % при отриманні ліраглутиду, по 3,0 мг, розрахована різниця при отриманні різних препаратів (ETD) становила <math>-9,38</math> % [<math>-11,97</math>; <math>-6,80</math>]<math>_{95\%CI}</math></li> <li>• Цей висновок був підтверджений результатами заздалегідь визначеного аналізу чутливості.</li> </ul> <p>Результати аналізу даних за пов'язаними з масою тіла підтверджувальними вторинними кінцевими параметрами, отриманих за період від до початку терапії до тижня 68 також були на користь семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з ліраглутидом, по 3,0 мг:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перевага семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з ліраглутидом, по 3,0 мг була підтверджена кількістю добровольців, що досягли заздалегідь визначеного категорійного зменшення маси тіла:</li> <li>• <math>\geq 10</math> %: <math>70,9</math> % в порівнянні з <math>25,6</math> %; коефіцієнт шансів: <math>6,28</math> [<math>3,53</math>; <math>11,18</math>]<math>_{95\%CI}</math></li> <li>• <math>\geq 15</math> %: <math>55,6</math> % в порівнянні з <math>12,0</math> %; коефіцієнт шансів: <math>7,90</math> [<math>4,06</math>; <math>15,38</math>]<math>_{95\%CI}</math></li> <li>• <math>\geq 20</math> %: <math>38,5</math> % в порівнянні з <math>6,0</math> %; коефіцієнт шансів: <math>8,19</math> [<math>3,51</math>;</li> </ul>				

19,13]<sub>95%CI</sub>

На додаток, розрахована зміна середньої маси тіла за період від до початку терапії до тижня 68 становила  $-13,86\%$   $[-16,68; -11,04]$ <sub>95%CI</sub> при отриманні семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з плацебо та  $-4,48\%$   $[-7,25; -1,71]$ <sub>95%CI</sub> при отриманні ліраглутиду, по 3,0 мг в порівнянні з плацебо.

- Зменшення середньої маси тіла (кг) було більш істотним при отриманні семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з показниками при отриманні ліраглутиду по 3,0 мг

- Зменшення середньої окружності талії було більш істотним при отриманні семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з показниками при отриманні ліраглутиду по 3,0 мг:  $-13,24$  см в порівнянні з  $-6,63$  см, ETD  $-6,61$  см  $[-9,06; -4,6]$ <sub>95%CI</sub>

- Кількість добровольців зі зменшенням маси тіла на  $\geq 5$  при отриманні семаглутиду, по 2,4 мг, була більшою, ніж при отриманні ліраглутиду, по 3,0 мг, за даними описової статистики.

#### **Метаболізм глюкози**

За період від до початку терапії до тижня 68, метаболізм глюкози (за показниками вмісту HbA<sub>1c</sub> та глюкози в плазмі крові натще) покращився при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні ліраглутиду по 3,0 мг.

Більша кількість добровольців з переддіабетом до початку терапії та отримували семаглутид по 2,4 мг, повернулась до нормоглікемії станом на тиждень 68 (89,5 %), в порівнянні з кількістю добровольців, що отримували ліраглутид по 3,0 мг (64,9 %). Серед добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг у 7,9 % переддіабетний стан зберігся, 2,6 % прогресували до діабету, в групі ліраглутиду, по 3,0 мг, кількість добровольців, у яких зберігся переддіабетний стан (32,4%) була більшою, 2,7 % прогресували до діабету.

#### **Фактори ризику для серцево-судинної системи**

- За період від до початку терапії до тижня 12, спостерігали зниження середнього систолічного артеріального тиску (САТ) при отриманні семаглутиду по 2,4 мг, після чого рівень САТ залишався стабільним до тижня 68. Зниження середнього САТ за період від до початку терапії до тижня 68 свідчило на користь семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з ліраглутидом, по 3,0 мг, хоча різниця не досягала статистичної вірогідності:

- $-5,69$  мм рт. ст. в порівнянні з  $-2,94$  мм рт. ст.; ETD  $-2,75$   $[-6,13; 0,63]$ <sub>95%CI</sub>

- За період від до початку терапії до тижня 68, спостерігали незначне зниження середнього діастолічного артеріального тиску (ДАТ) при отриманні семаглутиду по 2,4 мг, хоча й були виявлені певні коливання. За період від 56 тижня та 68 тижня середнє значення ДАТ знизилось при отриманні семаглутиду по 2,4 мг. Зниження середнього ДАТ за період від до початку терапії до тижня 68 при отриманні семаглутиду, по 2,4 мг, було більшим в порівнянні з показниками при отриманні ліраглутиду, по 3,0 мг:

- $-5,03$  мм рт. ст. в порівнянні з  $-0,2$  мм рт. ст.; ETD становила  $-4,51$   $[-7,13; -1,89]$ <sub>95%CI</sub>

За період від до початку терапії до тижня 68, більш істотний корисний вплив на користь семаглутиду, по 2,4 мг, в порівнянні з ліраглутидом, по 3,0 мг, був виявлений за показниками зміни вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцеридів та С-реактивного білку (СРБ).

<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Семаглутид по 2,4 мг при введенні один раз на тиждень, в якості додатку до низькокалорійної дієти та збільшеній фізичній активності, в цілому, добре переносився в цьому дослідженні, проведеному з включенням добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням. Профіль безпеки та переносимості семаглутиду по 2,4 мг та ліраглутиду по 3,0 мг відповідав очікуваному для агоністів ГПП-1 РА. Головні результати аналізу безпеки та переносимості підсумовані нижче.</p> <p>Оцінка ПР (Таблиця нижче):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Загальна кількість добровольців з ПР при отриманні семаглутиду по 2,4 мг, ліраглутиду по 3,0 мг та із сукупної групи плацебо (95,2 % в порівнянні з 96,1 % в порівнянні з 95,3 %) була подібною, втім частота реакцій при отриманні семаглутиду по 2,4 мг та ліраглутиду по 3,0 мг була дещо вищою в порівнянні з показниками для сукупної групи плацебо (531,2 в порівнянні з 512,6 в порівнянні з 469,5 реакцій на 100 пацієнто-років експозиції [PYE]), що було зумовлено, в першу чергу, ПР з боку шлунково-кишкового тракту.</li> <li>• Кількість добровольців зі СПР та частота реакцій при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками при отриманні плацебо (7,9 % в порівнянні з 7,1 % та 8,2 в порівнянні з 8,1 реакцією на 100 PYE), були порівняними, та трохи вищими при отриманні ліраглутиду по 3,0 мг (11,0 % та 11,2 реакції на 100 PYE) була зумовлена ПР за системою органів та класів «порушення з боку шлунково-кишкового тракту» (найчастіші терміни переважного вжитку [PTs]: блювота та біль в животі); «інфекції та паразитарні інвазії» (найчастіші терміни PT: гастроентерит) та «порушення з боку гепатобіліарної системи» (найчастіші терміни PT: холелітіаз).</li> <li>• Повідомлення про випадки смерті в період участі в дослідженні були відсутні.</li> <li>• Більшість ПР в обох терапевтичних групах була низького чи середнього ступеня тяжкості, результат – реакція минула.</li> <li>• Кількість добровольців з ПР, в зв'язку з яким подальше введення досліджуваного препарату було скасоване передчасно, була подібною при отриманні семаглутиду по 2,4 мг (3,2 %) та в сукупній групі плацебо (3,5 %), і більшою при отриманні ліраглутиду по 3,0 мг (12,6 %), внаслідок більшої кількості ПР з боку шлунково-кишкового тракту.</li> <li>• Кількість добровольців з ПР, в зв'язку з яким подальше введення досліджуваного препарату було тимчасово призупинено, була подібною при отриманні семаглутиду по 2,4 мг (7,9 %) та в сукупній групі плацебо (7,1 %), і більшою при отриманні ліраглутиду по 3,0 мг (12,6 %).</li> <li>• Кількість добровольців з ПР, в зв'язку з яким дозу досліджуваного препарату було знижено, була більшою при отриманні семаглутиду по 2,4 мг (7,9 %), ніж в групі ліраглутиду по 3,0 мг (3,9 %) та в сукупній групі плацебо (0). На час завершення терапії (тиждень 68) 86,2 % добровольців з групи семаглутиду по 2,4 мг отримували препарат підтримувальною дозою, по 2,4 мг.</li> </ul> <p>Про порушення з боку шлунково-кишкової системи повідомило більше добровольців з груп отримання семаглутиду по 2,4 мг (84,1 %) та ліраглутиду по 3,0 мг (82,7 %) в порівнянні з показниками для сукупної групи плацебо (55,3%), Частота реакцій була більшою при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі ліраглутиду по 3,0 мг та для сукупної групи плацебо (258,5 в порівнянні з 194,9 в порівнянні з 116,9 реакцій на 100 PYE).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Різниця була зумовлена, головним чином, нудотою, блюванням та</li> </ul>
-------------------------------	---

закрепом.

- Усі ПР з боку шлунково-кишкового тракту були несерйозними.
- Більшість ПР з боку шлунково-кишкового тракту була низького чи середнього ступеня тяжкості, результати були вказані, як реакція минуло.
- Частота ПР з боку шлунково-кишкового тракту була найбільшою протягом перших 20 тижнів терапії, після чого частота починала знижуватись.

За іншими сферами безпеки особливого інтересу було повідомлено про небагато реакцій, різниця між терапевтичними групами була незначною чи відсутньою, за винятком меншої кількості добровольців з групи отримання семаглутиду по 2,4 мг, в порівнянні з показниками в групі ліраглутиду по 3,0 мг та сукупній групі плацебо, які повідомили про ПР «Порушення з боку психічної системи» (5,6 % в порівнянні з 15,0 % в порівнянні з 10,6 %) та «Реакції на ділянці ін'єкції» (0 % в порівнянні з 11,0 % в порівнянні з 5,9 %), Повідомлення про підозру на перенесення збудника інфекції з досліджуваним лікарським препаратом були відсутні.

	Сема, 2,4 мг				Ліра, 3,0 мг				Сукупна група плацебо			
	N	%	E	R	N	%	E	R	N	%	E	R
Кількість добровольців	126				127				85			
Пацієнто-років експозиції (PYE)	170,2				160,6				111,2			
Пацієнто-років спостереження (PYO)	177,9				178,2				120,6			
Побічні реакції (OT)	120	95,2	904	531,2	122	96,1	823	512,6	81	95,3	522	469,5
Серйозні побічні реакції (OT)	10	7,9	14	8,2	14	11,0	18	11,2	6	7,1	9	8,1
Явища летальним наслідком (IT)	3	0			0				0			
Ступінь тяжкості												
Високий (OT)	11	8,7	22	12,9	16	12,6	29	18,1	10	11,8	19	17,1
Середній (OT)	79	62,7	322	189,2	77	60,6	268	166,9	46	54,1	157	141,2
Низький (OT)	114	90,5	560	329,1	112	88,2	526	327,6	77	90,6	346	311,2
Причинно-наслідковий зв'язок досліджуваним препаратом	3											
Ймовірний (OT)	56	44,4	168	98,7	63	49,6	144	89,7	25	29,4	47	42,3
Можливий (OT)	85	67,5	315	185,1	73	57,5	206	128,3	36	42,4	94	84,5
Малоймовірний (OT)	109	86,5	421	247,4	107	84,3	470	292,7	78	91,8	378	340,0
Відсутній (OT)	0				3	2,4	3	1,9	3	3,5	3	2,7
Реакції, що стали причиною скасування подальшого введення досліджуваного препарату (OT)	4	3,2	4	2,4	16	12,6	21	13,1	3	3,5	3	2,7
Реакції, що стали причиною тимчасової перерви введення	10	7,9	25	14,7	16	12,6	29	18,1	6	7,1	15	13,5

досліджуваного препарату (OT)												
Реакції, що стали причиною зниження дози досліджуваного препарату (OT)	10	7,9	16	9,4	5	3,9	7	4,4	0			
Побічні реакції особливого інтересу												
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту (OT)	106	84,1	440	258,5	105	82,7	313	194,9	47	55,3	130	116,9
Порушення, пов'язані з жовчним міхуром (OT)	1	0,8	2	1,2	4	3,1	5	3,1	1	1,2	1	0,9
Гострий панкреатит (OT)	0				1	0,8	1	0,6	0			
Порушення з боку серцево-судинної системи (IT)	16	12,7	20	11,2	18	14,2	21	11,8	9	10,6	23	19,1
Усі новоутворення (IT)	13	10,3	16	9,0	17	13,4	24	13,5	12	14,1	16	13,3
Злоякісні новоутворення (IT)	3	2,4	3	1,7	3	2,4	3	1,7	1	1,2	1	0,8
Реакції з боку печінки (OT)	2	1,6	2	1,2	1	0,8	1	0,6	3	3,5	4	3,6
Гостра ниркова недостатність (OT)	1	0,8	1	0,6	0				1	1,2	1	0,9
Гіпоглікемія (OT)	0				1	0,8	1	0,6	0			
Реакції на ділянці ін'єкції (OT)	0				14	11,0	16	10,0	5	5,9	7	6,3
Алергічні реакції (OT)	9	7,1	13	7,6	11	8,7	12	7,5	10	11,8	13	11,7
Порушення з боку психічної системи (OT)	7	5,6	10	5,9	19	15,0	27	16,8	9	10,6	10	9,0
Рідкісні реакції (OT)	2	1,6	2	1,2	1	0,8	1	0,6	1	1,2	1	0,9
Помилки при застосуванні препарату (OT)	2	1,6	3	1,8	1	0,8	1	0,6	5	5,9	5	4,5
Неправильне застосування чи зловживання (OT)	0				0				0			

N: кількість добровольців, у яких виникла щонайменше одна реакція; %: відсоток добровольців, у яких виникла щонайменше одна реакція; E: кількість реакцій; R: частота реакцій на 100 років. PYO: тривалість періоду «протягом дослідження», в роках. PUE: тривалість періоду «протягом терапії», в роках. OT: в період терапії. IT: в період участі в дослідженні.

#### Клінічні лабораторні аналізи

Введення семаглутиду по 2,4 мг та ліраглутиду по 3,0 мг призвело до збільшення вмісту ліпази та амілази в порівнянні з показниками в сукупній групі плацебо. Коефіцієнт співвідношення, значення через 68 тижнів та

	<p>значення до початку терапії становив:</p> <p>□ Ліпаза: 1,45 (семаглутид по 2,4 мг), 1,26 (ліраглутид по 3,0 мг) та 0,92 (сукупна група плацебо).</p> <p>□ Амілаза: 1,12 (семаглутид по 2,4 мг), 1,09 (ліраглутид по 3,0 мг) та 1,02 (сукупна група плацебо).</p> <p>Зміна вмісту кальцитоніну виявлена не була. Коефіцієнт співвідношення, через 68 тижнів та до початку терапії становив 1,0 при отриманні семаглутиду по 2,4 мг, 0,95 (5 % зниження) при отриманні ліраглутиду по 3,0 мг та 1,01 (зростання на 1 %) в сукупній групі плацебо.</p> <p>За результатами оцінки інших клінічних лабораторних параметрів проблеми безпеки виявлені не були.</p> <p><b>Головні показники життєдіяльності організму</b></p> <p>Частота пульсу зростала протягом перших 16 тижнів терапії та залишалась підвищеною у добровольців з групи семаглутиду по 2,4 мг та у добровольців з групи ліраглутиду по 3,0 мг, в порівнянні з показниками в сукупній групі плацебо. Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 68 тижнів становила 6 ударів/хв. при отриманні семаглутиду по 2,4 мг, 5 ударів/хв. при отриманні ліраглутиду по 3,0 мг та 1 удар/хв. в сукупній групі плацебо. На час візиту для подальшого обстеження (тиждень 75), після періоду без терапії, середня частота пульсу майже повернулася до показників до початку терапії. Зміна, в порівнянні з показниками до початку терапії, через 75 тижнів становила 2 удари/хв. при отриманні семаглутиду по 2,4 мг, 3 удари/хв. при отриманні ліраглутиду по 3,0 мг та 1 удар/хв. в сукупній групі плацебо.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>За результатами цього дослідження, проведеного з включенням добровольців з надлишковою масою тіла чи ожирінням, рандомізованих для отримання протягом 68 тижнів семаглутиду, по 2,4 мг, ліраглутиду по 3,0 мг чи плацебо в якості додатку до низькокалорійної дієти та збільшенню фізичної активності, було зроблено наступні висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ефективність семаглутиду по 2,4 мг перевищувала ефективність ліраглутиду по 3,0 мг за показниками зниження маси тіла (-15,78 % в порівнянні з -6,4 %; ETD: 9,38 % [-11,97; -6,80]<sub>95% ДІ</sub>), включно з показником наявності відповіді, зниження маси тіла на 10, 1 % та 20 %.</li> <li>• Покращення при отриманні семаглутиду по 2,4 мг в порівнянні з показниками в групі ліраглутиду по 3,0 мг було виявлене також за показниками зменшення окружності талії, зниження рівня факторів ризику для серцево-судинної системи та метаболізмом глюкози.</li> <li>• В порівнянні з показниками для сукупної групи плацебо, і семаглутид по 2,4 мг, і ліраглутид по 3,0 мг, забезпечили кращі результати за показниками зменшення маси тіла.</li> <li>• В цілому, семаглутид, по 2,4 мг, добре переносився, профіль безпеки та переносимості відповідав такому при застосуванні інших препаратів класу агоністів ГПП-1Р.</li> </ul>

Заявник  
(власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний директор

(підпис) 

Мороз Владислав Вадимович  
(П. І. Б.)