

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

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

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

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

спостерігаються у гризунів. Тому свині вважаються основною моделлю для оцінки тривалості дії. У дослідженні гіперглікемічного контролю на карликових свинях семаглутид стимулював секрецію інсуліну протягом 7 днів після введення останньої дози (8,2 мкг/кг). Ефективність семаглутиду була схожа до ліраглутиду у свиней, але тривалість дії була довшою.

Субхронічну ефективність та механізм дії семаглутиду оцінювали у мишей з діабетом db/db шляхом підшкірного введення один раз на добу протягом 4 тижнів у дозах від 0,3 до 15 нмоль/кг (від 1,2 до 62 мкг/кг). Семаглутид знижував дозозалежно рівень глюкози в крові та HbA_{1c} та збільшував рівень інсуліну в плазмі крові. Маса бета-клітин підшлункової залози, як правило, збільшувалася, але зміна не була статистично значущою. Острівці, виділені після обробки семаглутидом *in vivo*, мали посилену функцію бета-клітин, що, ймовірно, відображало те, що семаглутид стимулював біосинтез інсуліну.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Мороз В.В.

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

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

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

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

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

методи

- Розрахунок розміру вибірки здійснювався на основі даних порівняння показників первинної кінцевої точки $AUC_{0-\infty}$ у пацієнтів з нормальною нирковою функцією та у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок.

- Тест для визначення дози "без ефектів" [95% довірчий інтервал (ДІ) для співвідношення граничних показників AUC для пацієнтів групи порушення функції нирок у порівнянні з пацієнтами групи нормальної функції нирок знаходиться у діапазоні (0,70; 1,43) для семаглутиду] виконувався за допомогою двох односторонніх процедур із застосуванням t-критеріїв тесту Шуірмана на основі логарифму результатів дослідження з рівнем значущості 0,025. Із припущенням коефіцієнту варіації 25%, відповідності критерію "відсутність ефектів" для різниці середніх показників [$\log(0,70)$; $\log(1,43)$] та очікуваної відсутності різниці (різниця "0") ефективність застосування у 14 пацієнтів групи з нормальною функцією нирок та у 10 пацієнтів у групі з порушеною нирковою функцією становитиме 82%.

Визначення вибірок для аналізу.

У протоколах та/або у плані статистичного аналізу були визначені такі вибірки для аналізу:

- вибірка для ФК аналізу: критеріями можливості оцінки даних пацієнтів щодо ФК кінцевих точок при застосуванні семаглутиду були такі чинники:

- відповідність критеріям включення/виключення під час залучення до участі у дослідженні;
- наявність у пацієнтів валідних ФК даних, які дозволяють визначити принаймні одну ФК кінцеву точку при застосуванні дози 0,5 мг;
- відсутність серйозного порушення протоколу, яке було б визнане здатним викривити картину ФК семаглутиду;

- вибірка для аналізу щодо безпеки (англ. "Safety Analysis Set", скор. "SAS"): дані всіх пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат у будь-якій дозі – високій (10 мкг/кг) чи 0,5 мг, були проаналізовані з точки зору безпеки його застосування.

ФК кінцеві точки.

- Випробування проводилося згідно з існуючими рекомендаціями (ЕАЛЗ та FDA) щодо проведення випробувань на пацієнтах з порушенням функції нирок. Для того, щоб продемонструвати наявність "відсутності ефекту" між групами пацієнтів з нормальною функцією нирок і пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок, було сформовано діапазон 95% ДІ даних співвідношення показників $AUC_{0-\infty}$ і здійснено порівняння зі заздалегідь заданими границями еквівалентності (0,70; 1,43). За вторинними кінцевими точками з метою визначення "відсутності

ефекту" було застосовано 90% ДІ співвідношення показників ФК кінцевих точок.

- ДІ базувався на результатах аналізу шляхом ANOVA логарифму кінцевих точок (AUC та C_{max}), в якому в якості фіксованого ефекту використовували категорію стану ниркової функції.
- Вторинні кінцеві точки оцінювали також з точки зору незв'язаної фракції семаглутиду.
- Зв'язок між $AUC_{0-\infty}$ та CL_{CR} оцінювали шляхом лінійної регресії.
- Весь аналіз первинних і вторинних ФК кінцевих точок здійснювали на вибірці для аналізу ФК даних і він охоплював лише групу тих пацієнтів, які приймали фіксовану дозу семаглутиду (0,5 мг). Згідно з визначенням вибірки для аналізу ФК даних, пацієнти групи прийому високої дози були виключені з аналізу.

Безпека.

- Оцінка параметрів безпеки базувалася на описовій статистиці, діаграмі розмаху та/або таблиці динаміки показників.
- Дані пацієнтів, які отримували високу дозу семаглутиду, наведені окремо від даних тих пацієнтів, які отримували фіксовану дозу.

Зміни у статистичному аналізі згідно з планом статистичного аналізу (англ. "Statistical Analysis Plan", скор. "SAP").

1. Згідно з SAP, першим кроком багаторівневого тестування на Стадії 2 випробування було порівняння даних пацієнтів з легкою формою порушення функції нирок з даними пацієнтів з нормальною функцією нирок. Якщо констатувалася "відсутність ефекту", призначалося здійснити другий крок.

2. Другий крок був призначений для порівняння даних пацієнтів з помірним порушенням ниркової функції з даними пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Зміни у статистичному аналізі після затвердження SAP.

- ДІ для первинних і вторинних ФК кінцевих точок базувався на даних, отриманих шляхом аналізу методом ANCOVA за логарифмічною шкалою із застосуванням категорії стану ниркової функції в якості фіксованого ефекту та, якщо таке було застосовним через клінічні причини, з урахуванням віку, статі та логарифму маси тіла в якості додаткових змінних. У початковому аналізі ці додаткові змінні не враховувалися.

- Для корекції різниці між групами різних категорій стану ниркової функції перед початком дослідження було здійснено аналіз чутливості до зміни показників за

первинними і вторинними ФК кінцевими точками з врахуванням додаткових змінних віку, статі та маси тіла.

- Аналіз кінцевих точок λ_z , CL/F, V_z/F , t_{max} та $t_{1/2}$ був доданий для порівняння додаткових ФК параметрів між пацієнтами з порушенням функції нирок і пацієнтами з нормальною нирковою функцією.
- ФК семаглютиду не визначалася у зразках сечі або діалізату через відсутність придатного методу кількісного аналізу семаглютиду у цих біологічних матрицях.
- Для пацієнтів Групи 5 (КСХН) $CL_{\text{хемодіаліз}}$ не визначався.
- CL_R не визначався.

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

	Normal	Mild	Moderate	Severe	ESRD	Total
Number of subjects	24	24	24	20	20	96
Age (yrs)						
N	24	24	24	20	20	96
Mean (SD)	64.6 (13.07)	62.9 (11.24)	66.7 (10.65)	61.9 (10.79)	64.2 (11.19)	64.3 (12.19)
Sex (n (%))						
Male	9 (37.5)	6 (25.0)	8 (33.3)	6 (30.0)	9 (45.0)	48 (50.0)
Female	5 (20.8)	5 (20.8)	5 (20.8)	4 (20.0)	5 (25.0)	24 (25.0)
Race (n (%))						
White	10 (41.7)	10 (41.7)	9 (37.5)	6 (30.0)	3 (15.0)	48 (50.0)
Black or African American	5 (20.8)	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (5.0)	4 (20.0)	13 (13.6)
Other	9	5	5	5	3 (15.0)	27 (28.4)
Ethnicity (n (%))						
Hispanic or Latino	7 (29.2)	2 (8.3)	3 (12.5)	5 (25.0)	2 (10.0)	21 (21.9)
Not Hispanic or Latino	17 (70.8)	16 (66.7)	15 (62.5)	15 (75.0)	18 (90.0)	75 (78.1)
Weight (kg)						
N	24	24	24	20	20	96
Mean (SD)	83.9 (19.92)	80.1 (13.85)	78.7 (16.52)	78.2 (27.68)	97.2 (19.89)	81.7 (23.39)
BMI (kg/m ²)						
N	24	24	24	20	20	96
Mean (SD)	29.23 (4.25)	29.53 (4.35)	27.92 (5.17)	27.46 (12.51)	31.68 (15.12)	28.92 (14.79)

Пояснення до таблиці. Normal – нормальний стан; Mild – легке (порушення ниркової функції); Moderate – помірне; Severe – тяжке; ESRD – КСХН; Total – разом; Number of subjects – кількість пацієнтів; Age – вік; yrs – роки; Mean – середнє; SD – стандартне відхилення; Sex – стать; Male – чоловіча; Female – жіноча; Race – раса; White – біла; Black or African American – негроїдна або афроамериканська; Other – інше; Ethnicity – етнічна належність; Hispanic or Latino – іспанське або латиноамериканське (походження); Not Hispanic or Latino – не іспанське або латиноамериканське (походження); Weight – маса тіла; kg – кг; BMI – ІМТ; kg/m² – кг/м².

20. Результати ефективності

Первинна кінцева точка.
 • На Стадії 1 95% ДІ для співвідношення показників $AUC_{0-\infty}$ у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок до показників у пацієнтів з нормальною функцією нирок не відповідало заздалегідь заданому критерію [(0,70; 1,43) 95% ДІ], що призвело до необхідності здійснення Стадії 2 (порівняння пацієнтів з легким і помірним ступенем порушення функції нирок з пацієнтами з нормальною функцією за результатами Стадії 1).

- На Стадії 1 середня величина $AUC_{0-\infty}$ у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок була на 22% більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок з точковою оцінкою 1,223 (1,018; 1,468)_{95%} ДІ.
- На Стадії 2 95% ДІ для співвідношення показників $AUC_{0-\infty}$ у пацієнтів з легким і помірним порушенням функції нирок до показників у пацієнтів з нормальною функцією нирок відповідав заздалегідь заданим критеріям [(0,70; 1,43)_{95%} ДІ].
- Для корекції з врахуванням різниці у віці, статі та масі тіла було здійснено аналіз чутливості показників до відхилень для первинної кінцевої точки із застосуванням чинників віку, статі та логарифму маси тіла в якості допоміжних змінних. Результати аналізу засвідчили, що 95% ДІ для співвідношення показників $AUC_{0-\infty}$ між пацієнтами кожної групи категорії порушення функції нирок і пацієнтами з нормальною функцією нирок знаходився в межах інтервалу "відсутності ефекту".
- Точкова оцінка співвідношення (тяжке порушення/нормальна функція) для $AUC_{0-\infty}$ становила 1,135 (0,974; 1,322)_{95%} ДІ. Вторинні кінцеві точки.
- 90% ДІ для співвідношення AUC_{0-t} у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок до показників у пацієнтів з нормальною функцією нирок не відповідав заздалегідь заданому критерію "відсутності ефекту" (0,70; 1,43)_{90%} ДІ. На Стадії 2 90% ДІ для співвідношення AUC_{0-t} у пацієнтів з легким порушенням функції нирок і КСХН до показників у пацієнтів з нормальною функцією нирок знаходився в межах інтервалу "відсутності ефекту"; 90% ДІ для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок не знаходився в межах інтервалу "відсутності ефекту".
 - Аналіз чутливості до відхилень при різниці віку, статі та логарифму маси тіла в якості допоміжних змінних продемонстрував, що 90% ДІ для співвідношень AUC_{0-t} між пацієнтами кожної групи порушення функції нирок і пацієнтами з нормальною функцією нирок знаходився в межах інтервалу "відсутності ефекту".
- Виходячи з 90% ДІ для співвідношення C_{max} , відповідність критерію "відсутність ефекту" була дотримана при всіх порівняннях, за винятком порівняння пацієнтів з КСХН з пацієнтами з нормальною функцією нирок.
 - Коли при аналізі чутливості враховувалися допоміжні змінні (вік, стать, логарифм маси тіла), C_{max} була на 10-20% меншою у групах пацієнтів з порушенням функції нирок, ніж у групі пацієнтів з нормальною функцією нирок. Лише 90% ДІ для співвідношення C_{max} між пацієнтами з легким порушенням функції нирок і з нормальною функцією нирок знаходився в межах заздалегідь заданого інтервалу "відсутності ефекту".
- Лінійний зв'язок між показниками кліренсу креатиніну та $AUC_{0-\infty}$ або C_{max} не спостерігався.
 - Коли при аналізі чутливості враховувалися допоміжні змінні (вік, стать, логарифм маси тіла), спостерігався слабкий взаємозв'язок низького рівня кліренсу креатиніну (високого ступеня порушення функції нирок) з більш

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

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

**ЗВІТ
про клінічне випробування**

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

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

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

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

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

стандартизованого прийому їжі; та довільного споживання калорій в ході вечері в День "0", 2 та 8 Візиту 2. Рівень глюкози, інсуліну та глюкагону в плазмі крові натщесерце в День 2 та 8 аналізували за допомогою моделі повторних вимірювань із застосуванням дози, дня і залежності "доза-день" в якості фіксованих ефектів, а також початкових показників і залежності "показник-день" в якості коваріат. Перевіряли загальний ефект впливу дози в День 2 та в День 8. Показники кінцевої точки AUC_{0-14год} для глюкози, інсуліну та глюкагону логарифмували та аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі (ANOVA) із застосуванням дози в якості фіксованого ефекту і початкового показника (показника, отриманого перед застосуванням дози) в якості коваріати. Перевіряли загальний ефект впливу дози. Результати вимірювання маси тіла, оцінки апетиту і споживання калорій аналізувалися лише шляхом описової статистики.

Для кінцевих точок AUC_{0-48год}, AUC_{0-168год}, AUC_{0-∞} та C_{max} було здійснено незапланований пошуковий аналіз дозозалежності для найбільших застосованих доз препарату NNC 0113-0217 (10, 15 та 20 мкг/кг; а також 5, 10, 15 та 20 мкг/кг).

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

	Плацебо (n = 14)	0,625 мкг/кг (n = 6)	1,25 мкг/кг (n = 6)	2,5 мкг/кг (n = 6)
Вік (роки) (середнє ± СВ)	42,2 ± 8,9	44,0 ± 9,8	44,3 ± 9,8	40,3 ± 12,5
Етнічне походження, N (%)				
Білі	14 (100%)	6 (100%)	5 (83,3%)	6 (100%)
Негроїди/ афроамериканці	0	0	0	0
Інші (араби)	0	0	1 (16,7%)	0
Індекс маси тіла, кг/м ² , середнє ± СВ	25,6 ± 2,7	26,9 ± 1,4	25,7 ± 1,4	25,5 ± 2,1
Маса тіла, кг, середнє ± 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, роки, середнє ± СВ	30,7 ± 4,5	36,2 ± 9,2	39,8 ± 9,9	38,8 ± 7,3
Етнічне походження, N (%)				
Білі	5 (83,3%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)

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

20. Результати ефективності

- Середнє гармонійне величини періоду напіввиведення $t_{1/2}$ у плазмі крові становило приблизно 5 днів у групі застосування дози 5 мкг/кг та від 6½ до 7 днів – у групах застосування доз 10, 15 та 20 мкг/кг.
- Середній t_{max} при дозі 5 мкг/кг становив 30 годин і знаходився у діапазоні від 16 до 20 годин при застосуванні доз 10, 15 та 20 мкг/кг.
- Дозозалежність $AUC_{0-48 год.}$, $AUC_{0-168 год.}$, $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} для доз усього діапазону 0,625-20 мкг/кг не виявлена. Разом з тим, у пошуковому аналізі була виявлена дозозалежність для цих кінцевих точок при застосуванні доз 10, 15 та 20 мкг/кг.
- Рівень глюкози у плазмі крові натщесерце суттєво знижувався через один день після застосування дози – на 0,40 ммоль/л (95% ДІ: від -0,71 до -0,08) та на 0,33 ммоль/л (95% ДІ: від -0,65 до -0,01) для доз 5 та 15 мкг/кг відповідно у порівнянні з показниками, отриманими при застосуванні плацебо. Через 7 днів після застосування терапії жодного ефекту впливу не спостерігалось.
- Рівень інсуліну в плазмі крові натщесерце суттєво зростає через один день після застосування дози – на 7,32 ммоль/л (95% ДІ: від 1,86 до 12,77) та 19,43 ммоль/л (95% ДІ: від 14,00 до 24,85) для доз 10 та 15 мкг/кг відповідно у порівнянні з показниками при застосуванні плацебо. Через 7 днів після застосування терапії жодного ефекту впливу не спостерігалось.
- У порівнянні з показниками при застосуванні плацебо не спостерігалось чіткої дозозалежності рівня глюкозону в плазмі крові натщесерце ані через 1 день, ані через 7 днів після терапії.
- Величина $AUC_{0-14 год.}$ глюкози у плазмі крові суттєво знижувалась при застосуванні доз 10, 15 та 20 мкг/кг – на 7% (10 мкг/кг; 95% ДІ: 0,88-0,97), 14% (15 мкг/кг; 95% ДІ: 0,82-0,91) та 10% (20 мкг/кг; 95% ДІ: 0,86-0,95) відповідно у порівнянні з показниками при застосуванні плацебо.
- Величина $AUC_{0-14 год.}$ рівня інсуліну в плазмі крові суттєво знижувалась при застосуванні доз 10, 15 та 20 мкг/кг – на 40% (10 мкг/кг; 95% ДІ: 0,44-0,83), 59% (15 мкг/кг; 95% ДІ: 0,30-

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

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

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав 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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпik/Ozempic
2. Заявник	A/T Ново Нордіск, Данія
3. Виробник	A/T 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 п'яти доз семаглутиду (NNC 0113-0217) у порівнянні з плацебо та відкритим ліраглутидом, як доповнення до терапії, у пацієнтів із діагнозом цукрового діабету 2 типу, які в даний час лікуються метформіном або контролюються за допомогою дієти та фізичних вправ. 12-тижневе багатоцентрове, багатонаціональне, подвійне сліпе плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження підбору дози з дев'ятьма паралельними групами.
6. Фаза клінічного випробування	2

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

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

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

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

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

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

	Плацебо	Семаглутид						Ліраглутид		Всі
		0,1 мг	0,2 мг	0,4 мг	0,8 мг	0,8 мг Т	1,6 мг Т	1,2 мг	1,8 мг	
Пацієнти, які отримували лікування, N (Вибірка для аналізу безпеки)	46	47	43	48	44	43	45	45	50	411
Диста та вправ: Метформін	22/78	23/76	14/86	23/77	19/81	16/84	19/81	18/82	24/76	20/80
Жінки/чоловіки, %	39/61	34/66	30/70	23/77	48/52	37/63	45/55	31/69	30/70	35/65
Етнічність, %										
• Іспанського/латино-американського походження	13,0	4,3	9,3	12,5	9,5	7	4,3	8,9	2	7,8
• Не застосовно	6,5	6,4	14,0	6,3	2,4	7	8,5	11,1	8	7,8
• Не іспанського/латино-американського походження	78,3	83,0	74,4	75,0	81,0	81,4	72,3	75,6	84	78,3
• Невідомо (*)	2,2	6,4	2,3	6,3	7,1	4,7	14,9	4,4	6	6,1
Раса										
• Монголоїдна (індійці)	13,0	12,8	16,3	22,9	14,3	14	17	13,3	22	16,3
• Представники негроїдної раси /афро-американці	0	2,1	4,7	2,1	0	0	2,1	4,4	2	1,9
• Представники білої раси	84,8	78,7	76,7	68,8	78,6	81,4	66	77,8	70	75,7
• Невідомо (*)										
Тривалість діабету (роки)	2,4 (3,3)	3,6 (5,0)	2,3 (2,7)	2,0 (2,3)	3,0 (3,0)	2,6 (2,1)	1,8 (2,0)	3,3 (3,4)	2,5 (2,6)	2,6 (3,1)
Вік (роки)	55,3 (10,6)	55,2 (10,1)	54,7 (10,0)	53,8 (10,2)	55,0 (9,7)	55,9 (7,9)	56,4 (10,5)	54,8 (9,2)	54,3 (10,1)	55,0 (9,8)
HbA _{1c} (%)	8,1 (0,8)	8,2 (0,9)	8,2 (0,9)	8,1 (0,9)	8,2 (0,9)	8,0 (0,8)	8,0 (0,7)	8,0 (0,8)	8,1 (0,7)	8,1 (0,8)
ГГТН (ммоль/л)	8,9 (1,5)	9,8 (2,7)	9,4 (2,5)	9,3 (2,1)	9,5 (2,4)	9,6 (2,1)	9,1 (1,9)	9,0 (2,3)	9,4 (2,0)	9,3 (2,2)
Маса (кг)	90,5 (13,0)	89,5 (14,2)	86,3 (15,1)	87,0 (14,0)	85,9 (15,1)	85,7 (12,6)	84,5 (14,0)	90,5 (13,5)	87,2 (13,1)	87,5 (13,8)
ІМТ (кг/м ²)	31,7 (3,8)	31,5 (4,6)	30,4 (3,9)	29,7 (4,5)	30,7 (4,5)	31,2 (4,2)	30,9 (4,7)	31,0 (4,6)	30,9 (4,6)	30,9 (4,4)

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

20. Результати ефективності

Первинна кінцева точка HbA_{1c}

HbA_{1c} - семаглутид проти плацебо

• Дозозалежне зниження передбачуваної середньої зміни рівня HbA_{1c} від вихідного рівня (ППА, LOCF) спостерігалось у всіх п'яти рівнів дози семаглутиду (шість груп лікування):

Розраховані скориговані середні величини (%) N	Розраховані дані
Сема 1,6 мг Т	41 -1,69
Сема 0,8 мг Т	42 -1,44
Сема 0,8 мг	40 -1,46
Сема 0,4 мг	45 -1,10
Сема 0,2 мг	40 -0,90
Сема 0,1 мг	47 -0,58
Плацебо	46 -0,50
Ліра 1,8 мг	47 -1,34
Ліра 1,2 мг	44 -1,18

• Зниження рівня HbA_{1c} в кінці лікування (12 тижнів, ППА, LOCF) було статистично достовірно вищим для всіх, крім найнижчого рівня дози семаглутиду (семаглутид 0,1 мг), порівняно з плацебо:

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

HbA_{1c} - семаглутид проти ліраглутиду

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

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

Ймовірність досягнення цілей HbA_{1c}

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

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

N (%)

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

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

Модель залежності доза-ефект

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

Вторинна кінцева точка - додаткові параметри контролю глікемії

Рівень глюкози в плазмі натще

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

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

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

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

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

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

Рівень інсуліну натще

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

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

С-пептид натще

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

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

Глюкагон натще

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

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

Оцінка моделі гомеостазу - НОМА-В та НОМА-IR

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

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

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

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

Співвідношення інсулін/проінсулін

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

Розрахункові показники різниці в методах лікування(%)	Розрахункові дані	95% ДІ	P-значення	Перевага
Сема 1,6 мг Т - Плацебо	8,50	[4,57 ; 12,43]	<,0001	Так
Сема 0,8 мг Т - Плацебо	3,77	[-0,11 ; 7,64]	0,0594	Ні
Сема 0,8 мг - Плацебо	2,74	[-0,92 ; 6,40]	0,2326	Ні
Сема 0,4 мг - Плацебо	2,03	[-1,47 ; 5,52]	0,4919	Ні
Сема 0,2 мг - Плацебо	1,96	[-1,61 ; 5,52]	0,5518	Ні
Сема 0,1 мг - Плацебо	2,09	[-1,50 ; 5,68]	0,4876	Ні

Вторинні кінцеві точки - вага тіла, обхват талії та стегон

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

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

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

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

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

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

Вторинні кінцеві точки - ліпіди натще

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

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

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

Постпрандіальна глюкоза

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

• Титрування

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

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

• Лабораторні аналізи

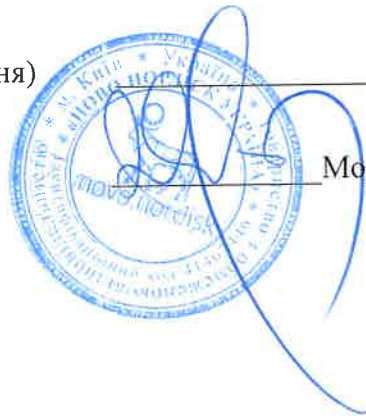
	<p>- Жодних клінічно значущих відмінностей від вихідного рівня до 12 тижня або між 9 групами лікування не спостерігалось щодо стандартних лабораторних параметрів безпеки.</p> <p>- Зокрема, не було відмінностей між групами лікування (включаючи плацебо) щодо концентрації кальцитоніну. Незалежно від групи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

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

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(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

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

клінічне випробування	центри; Російська Федерація: 8 центрів; Південна Африка: 8 центрів; Великобританія: 4 центри; США: 32 центри.
9. Кількість досліджуваних	Всього для скринінгу було заплановано 650 суб'єктів дослідження, 390 планували рандомізувати.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: Продемонструвати перевагу дозування один раз на тиждень двох рівнів дози семаглутиду в порівнянні з плацебо щодо глікемічного контролю після 30 тижнів лікування у пацієнтів з діабетом 2 типу, які не отримували медикаментозного лікування.</p> <p>Вторинна мета: Порівняти ефекти дозування один раз на тиждень двох рівнів дози семаглутиду порівняно з плацебо після 30 тижнів лікування на: - Індукування та підтримку схуднення - Інші параметри ефективності, безпеки та переносимості.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване, подвійне сліпе, з паралельними групами, плацебо-контрольоване, багатонаціональне, багатоцентрове дослідження з чотирма режимами лікування для оцінки ефективності та безпеки семаглутиду, що проводилось один раз на тиждень, як монотерапії у дорослих пацієнтів із діабетом 2 типу. Суб'єктами дослідження були дорослі чоловіки та жінки з діагнозом діабету 2 типу, які лікувались дієтою та фізичними вправами протягом щонайменше 30 днів перед скринінгом. Випробування складалося з 2-тижневого періоду скринінгу, 30-тижневого рандомізованого періоду лікування та 5-тижневого періоду спостереження. Після скринінгового візиту пацієнти, які відповідали критеріям участі, зробили рандомізаційний візит і були рандомізовані 2:2:1:1 на лікування або семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг, семаглутидом плацебо 0,5 мг або семаглутидом плацебо 1,0 мг (далі - плацебо) один раз щотижня протягом 30 тижнів. Після рандомізації пацієнти дотримувались фіксованого збільшення дози. Підтримуюча доза 0,5 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг. Підтримуюча доза 1,0 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг, а потім 4 дози (4 тижні) 0,5 мг. Після досягнення підтримуючої дози дозу не можна було змінювати протягом решти періоду дослідження. Якщо це необхідно з міркувань безпеки, при підозрі, що це є через досліджуваний препарат, лікування можна було припинити, і в таких випадках лікування не слід було відновлювати, за винятком випадків, коли підозра на гострий панкреатит була виключена. Лікування продовжувалось до візиту 10 в кінці тижня 30. Наступним візитом, який відбувся через п'ять тижнів після фактичної дати останнього візиту лікування, був останній запланований візит для кожного пацієнта. Компанія «Ново Нордіск» створила внутрішній комітет з безпеки семаглутиду, що здійснює постійний нагляд за безпекою засліплених показників безпеки. Комітет з безпеки семаглутиду відповідав за загальний нагляд за безпекою клінічного випробування. Зовнішній Комітет з моніторингу даних (КМД), створений для незалежної перевірки та оцінки незасліплених накопичувальних даних з безпеки з поточного дослідження СС результатів семаглутиду (NN9535-3744), оцінив усі важкі серцево-судинні небажані явища (MACE) у цьому дослідженні. Було створено</p>

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

кожну групу. Таким чином, було заплановано рандомізувати 390 суб'єктів дослідження з урахуванням рандомізації 2:2:1:1 і загалом 650 суб'єктів мали пройти скринінг.

Визначення популяції для аналізу

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

Періоди спостережень

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

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

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

Статистичний аналіз

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

Первинна кінцева точка

Зміна від вихідного рівня до тижня 30 у HbA_{1c} : Аналіз базувався на ППА. Первинна кінцева точка була проаналізована за допомогою стандартної змішаної моделі для повторного вимірювання (MMRM); всі вимірювання HbA_{1c} після вихідного рівня, отримані під час усіх запланованих візитів до припинення рандомізованого лікування або до початку резервного лікування, були включені як залежні змінні. Лікування та країна були включені як фіксовані фактори, а вихідний рівень HbA_{1c} як коваріата, усі вкладені в рамках візиту. Крім того, були включені взаємодія з точки зору візиту по лікуванню, візиту по країні та відвіту по вихідному рівню HbA_{1c} . Була використана неструктурована матриця коваріації для вимірювань HbA_{1c} в межах того самого пацієнта. Відсутні дані обробляли з припущенням про випадкові відсутні (MAR). Для оцінки робастності висновків

первинних аналізів та, отже, потенційного впливу відсутніх даних, було проведено 4 попередньо визначених аналізи чутливості для первинної кінцевої точки та підтверджуючої вторинної кінцевої точки з використанням набору даних ППА: MMRM для завершених випадків, аналіз LOCF для порівняння з попередніми клінічними випробуваннями при діабеті. Для підходу, що базується на моделі, що враховує механізм вибування (РММ), ефект семаглутиду поступово усувався шляхом введення відсутніх даних у групи семаглутиду, припускаючи, що їхні траєкторії відповіді відповідали траєкторіям групи плацебо. Цей аналіз перевіряв відхилення від припущення про випадкові відсутні (MAR), які, як правило, були не в користь семаглутиду. Нарешті, для всіх даних, зібраних після рандомізації, був використаний «внутрішній» аналіз MMRM, незалежно від того, чи були суб'єкти дослідження на або поза лікуванням, чи отримували резервну терапію, і був включений для порівняння очікуваного результату первинної оцінки (ефекту де-юре), визначеного в цьому дослідженні з результатом (фактичним) ефективності.

Підтверджуюча вторинна кінцева точка

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

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності

Зміна від базового рівня до 30-го тижня у:

Рівні глюкози в плазмі натщесерце

Систолічному та діастолічному артеріальному тиску

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

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

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

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

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

Підтримуючі вторинні кінцеві точки безпеки

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

Небажані явища, що виникли при лікуванні, були узагальнені описово. Заздалегідь визначені групи НЯ, що становлять особливий інтерес, оцінювались на основі пошуків MedDRA (версія 18.0). Ці групи були визначені відділом загальної безпеки компанії Ново Нордіск А/С і

складались із заздалегідь визначених переважних термінів. Епізоди гіпоглікемії класифікували відповідно до класифікації компанії Ново Нордск А/С та класифікації гіпоглікемії ADA. Епізоди гіпоглікемії, що виникали при лікуванні, були узагальнені описово та представлені як частота епізодів за 100 років спостереження. Частоту пульсу аналізували окремо за допомогою того самого типу методів, що і для первинної кінцевої точки, але зі значенням частоти пульсу на вихідному рівні як коваріати. Усі лабораторні дослідження були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики з використанням ПАБ. Важливо, що для подання даних усіх кінцевих точок слово значуще використовується лише за умови статистичного аналізу.

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

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

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

20. Результати ефективності

Це клінічне випробування досягло своєї первинної мети. Первинна кінцева точка - Зміна у HbA_{1c} - Перевага лікування семаглутидом у зниженні рівнів HbA_{1c} від вихідного рівня до 30-го тижня була продемонстрована при застосуванні обох доз у порівнянні з плацебо з розрахунковою різницею в методах лікування (PPMJ) -1,43%-балів [-1,71; -1,15] 95% ДІ та -1,53%-балів [-1,81; -1,25] 95% ДІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. Більше зниження рівня HbA_{1c} від вихідного рівня до 30

тижня спостерігалось при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг (-1,45% -балів) та 1,0 мг (-1,55% -балів) у порівнянні з плацебо (-0,02% -бали).

- Робастність первинного аналізу MMRM була підтверджена 4 різними аналізами чутливості, які всі підтвердили значно кращу глікемічну ефективність із семаглутидом порівняно з плацебо. 4 аналізи чутливості показали подібні показники PPMJ в межах від -1,16%-балів [-1,43; -0,88] 95% ДІ до -1,36%-балів [-1,63; -1,09] 95% ДІ із семаглутидом 0,5 мг та -1,34%-балами [-1,61; -1,07] 95% ДІ до -1,47%-балів [-1,74; -1,20] 95% ДІ із семаглутидом 1,0 мг, що забезпечує чудову глікемічну ефективність.

Підтверджуюча вторинна кінцева точка - Зміна у масі тіла

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

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

Основні допоміжні вторинні кінцеві точки

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

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

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

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

	<p>- Цілі втрати маси були досягнуті для більшої кількості пацієнтів із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг у порівнянні з плацебо, і шанси досягти цілей були значно вищими при застосуванні обох доз семаглутиду, порівняно з плацебо.</p> <p>- Втрата маси щонайменше на 5% була отримана для більшості пацієнтів із семаглутидом 0,5 мг (37%) та 1,0 мг (45%) порівняно з плацебо (7%) із розрахунковим співвідношенням шансів 7,9 [3,65; 17,04] 95% ДІ та 12,0 [5,53; 26,07] 95% ДІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.</p> <p>- Втрата маси щонайменше на 10% була отримана для більшості пацієнтів із семаглутидом 0,5 мг (8%) та 1,0 мг (13%) порівняно з плацебо (2%) із розрахунковим співвідношенням шансів 3,6 [1,09; 11,95] 95% ДІ та 6,2 [1,98; 19,61] 95% ДІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.</p> <p>- РГПН був значно знижений при застосуванні семаглутиду порівняно з плацебо з РРМЛ -1,96 ммоль / л [-2,49; -1,43] 95% ДІ та -1,79 ммоль/л [-2,31; -1,26] 95% ДІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. РРМЛ у РГПН у мг/дл становили -35,28 мг/дл [-44,87; -25,70] 95% ДІ та -32,17 мг/дл [-41,71; -22,64] 95% ДІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.</p> <p>- Ні систолічний, ні діастолічний артеріальний тиск не змінювались суттєво на 30 тижні при застосуванні семаглутиду порівняно з плацебо</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Протягом 30 тижнів лікування семаглутид, як правило, був безпечним і добре переносився, і в цілому безпека та переносимість узгоджувались з іншими GLP-1RA.</p> <p>Небажані явища</p> <p>- Про смертельні події не повідомлялося</p> <p>- У період спостереження під час лікування частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про будь-які небажані явища (НЯ) під час дослідження, була вищою при застосуванні семаглутиду 0,5 мг, ніж при плацебо, а частота НЯ була вищою при кожній дозі семаглутиду (0,5 мг: 64,1% , 452 явища на 100 пацієнто-років впливу [ПРВ]; 1,0 мг: 56,2%, 328 явищ на 100 ПРВ), ніж у плацебо (53,5%, 275 явищ на 100 ПРВ). Різниця головним чином обумовлена більшою кількістю шлунково-кишкових НЯ, про які повідомлялося при застосуванні семаглутиду, ніж при плацебо.</p> <p>- У всіх 3 групах лікування більше 90% усіх НЯ мали легку або середню ступінь важкості, а 72% суб'єктів дослідження, які повідомляли про НЯ, одужали або одужували наприкінці дослідження.</p> <p>- НЯ, про які повідомляли найчастіше у пацієнтів, які отримували семаглутид, були в межах класу систем органів (КСО) «шлунково-кишкові розлади», тоді як НЯ, про які найчастіше повідомляли у пацієнтів, які отримували плацебо, були в межах КСО «інфекції та інвазії».</p> <p>- Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про СНЯ, була низькою у всіх 3 групах лікування: 10 СНЯ повідомили 7 пацієнтів із групи семаглутиду 0,5 мг, 8 СНЯ повідомили 7 пацієнтів із групи семаглутиду 1,0 мг та 6 СНЯ повідомили 5 пацієнтів із групи плацебо. Не було послідовної закономірності у зареєстрованих СНЯ у всіх групах лікування та ПТ.</p>

- Частка пацієнтів з НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, була низькою та подібною для 2 доз семаглутиду, хоча і вища, ніж у плацебо (6%, 5% та 2% із семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг та плацебо відповідно). Ця різниця в лікуванні в основному була пов'язана з шлунково-кишковими НЯ з початком протягом перших ~ 10-12 тижнів, після чого рівень припинення лікування через НЯ був низьким протягом решти періоду лікування без видимої різниці між групами лікування.

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

Гіпоглікемія

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

Зони безпеки особливої уваги

- Шлунково-кишкові розлади

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

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

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

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

- Серцево-судинні розлади

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

- У пацієнтів, які отримували семаглутид у дозі 0,5 мг та 1,0 мг, спостерігалось значне збільшення частоти пульсу від початкового рівня до кінця лікування порівняно з плацебо – 2,9 ударів на хвилину (уд/хв) та 3,0 уд/хв відповідно.
 - Більшість (85-88%) вимірювань ЕКГ в обох групах лікування були «нормальними» або «не відповідали нормі без клінічних проявів» на початку та на 30 тижні. Один (1) суб'єкт дослідження (семаглутид 1,0 мг) мав зміну в оцінці ЕКГ від «нормального значення» до «значення, яке не відповідало нормі, з клінічними проявами», виявленого в кінці лікування.
- Панкреатит
- Жодного явища панкреатиту не було підтверджено експертним заключенням, а також жодного явища не було виявлено за допомогою попередньо визначеного пошуку MedDRA.
 - Лікування семаглутидом викликало середнє підвищення рівнів ліпази та амілази, яке було значно вищим, ніж при застосуванні плацебо. Переважна більшість пацієнтів мали активність амілази та ліпази <math>< 2 \times \text{ВМН}</math> (верхню межу норми) протягом усього дослідження, і більшість пацієнтів з активністю ліпази або амілази $\geq 5 \times$ та $\geq 2 \times \text{ВМН}$, відповідно, мали лише поодинокі випадки виходу за межі активності (100% тих, у кого викид значень ліпази та 63% з тих, у кого викид значень амілази). Жоден із 6 пацієнтів з підвищеною активністю ліпази ($\geq 5 \times \text{ВМН}$) та 1 з 8 пацієнтів з підвищеною активністю амілази ($\geq 2 \times \text{ВМН}$) повідомляв про одночасні явища, пов'язані з шлунково-кишковим трактом, гепатобіліарною системою або панкреатитом. Клінічна значимість цих висновків наразі невідома.
- Гепатобіліарні розлади
- Під час пошуку MedDRA було виявлено 4 явища, пов'язані з жовчним міхуром, про які повідомили 4 пацієнти; 3 пацієнти, які застосовували семаглутид 0,5 мг, 1 – семаглутид 1,0 мг і жоден – плацебо. Усі 4 явища були зареєстровані як «жовчнокам'яна хвороба», а 1 було серйозним; пацієнт, який переживав серйозне НЯ, відновився після холецистектомії. Жодне з явищ не призвело до передчасного припинення лікування, а 4 явища почалися приблизно на 12-му тижні. Жоден з 4-х пацієнтів не відзначав швидкої втрати ваги на момент виникнення явища. Загалом, рівень показників функції печінки коливався; 3 пацієнти мали активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) $> 5 \times \text{ВМН}$, тоді як викиду значень загального білірубину та лужної фосфатази (ЛФ) не виявлено. Середні зміни для всіх 4 параметрів від вихідного рівня були порівнянними між семаглутидом та плацебо.
- Новоутворення
- Загалом 9 явищ у 9 пацієнтів були підтверджені експертним заключенням як новоутворення та загалом, доля пацієнтів, а також рівень випадків підтверджених експертною комісією, з оцінки небажаних явищ (ЕАС), були низькими та порівнянними між 2 дозами семаглутиду; при застосуванні плацебо не повідомлялося про підтверджені експертною комісією явища.

Підтвержені ЕАС новоутворення переважно виникали як окремі явища окремих пацієнтів і розподілялись рівномірно щодо типу (тканини або органу походження) та класу (5 доброякісних та 4 злоякісних) у всіх дозах семаглутиду. У 5 з 9 пацієнтів на початку було відповідне попереднє захворювання.

- Захворювання щитовидної залози:

- Не було підтверджених ЕАС явищ захворювань щитовидної залози, що вимагали тиреоїдектомії, і жодних знахідок щодо новоутворень щитовидної залози.
- Не було клінічно значущих змін у показниках кальцитоніну протягом усього періоду лікування в межах або між групами лікування.

- Порушення функції нирок:

- Під час випробування повідомлялося про декілька випадків НЯ, пов'язаних із пошуком MedDRA щодо гострої ниркової недостатності (0, 1 та 4 НЯ з семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг та плацебо, відповідно). Усі ці явища були несерйозними, і жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування.
- У пацієнтів, які отримували семаглутид, спостерігалось 4% зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) головним чином у пацієнтів з нормальною функцією нирок на вихідному рівні. Клінічна значимість цієї зміни наразі невідома.
- Не спостерігалось клінічно значущих змін інших ренальних лабораторних показників протягом часу в межах та між групами лікування.

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

- Під час пошуку MedDRA було виявлено 6 алергічних реакцій, пов'язаних з розладами шкіри та верхніх дихальних шляхів, про які повідомляли 6 пацієнтів (3, 2 та 1 у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та плацебо відповідно). Жодне з явищ не було серйозним, але 1 випадок «кропив'янки» призвів до передчасного припинення лікування.
- Загалом у 11 випробуваних виявили позитивні результати на антисемаглутидні антитіла, і з них 8 мали антитіла, які перехресно реагували з ендogenous GLP-1. Десять (10) з 11 пацієнтів, які мали позитивні результати щодо наявності антисемаглутидних антитіл, мали рівень антитіл менше 5% В/Т протягом усього дослідження. Жодне з антитіл не мало здатності нейтралізувати семаглутид або природний GLP-1. Наявність антисемаглутидних антитіл не призвело до збільшення рівня HbA_{1c} у цих пацієнтів.
- Вісім (8) явищ «імунокомплексного захворювання» у 8 пацієнтів (2, 1 та 5 явищ у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та плацебо) були зафіксовані заздалегідь визначеним пошуком MedDRA. Не було явної закономірності щодо типу чи розподілу явищ. Одне (1) явище було серйозним, і жодне з них не призвело до остаточного передчасного припинення випробування препарату.
- П'ять (5) явищ реакцій на місці ін'єкції у 2 пацієнтів (4 явища із семаглутидом 0,5 мг та 1 явище із плацебо) були зафіксовані

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

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

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

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

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

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

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

Визначення популяції для аналізу

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

Періоди спостережень

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

Статистичний аналіз

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

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

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

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

Гіпотези

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

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

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

Аналізи чутливості

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

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності

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

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

Підтримуючі вторинні кінцеві точки безпеки

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

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

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

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

	404	405	809
Загальна кількість суб'єктів дослідження	404	405	809
Стать, N (% загальної кількості суб'єктів дослідження)			
Жінки	185 (45,8)	177 (43,7)	362 (44,7)
Чоловіки	219 (54,2)	228 (56,3)	447 (55,3)
Вікова група, N (% загальної кількості суб'єктів дослідження)			
18-64 років	316 (78,2)	298 (73,6)	614 (75,9)
65-74 років	78 (19,3)	90 (22,2)	168 (20,8)
75-84 років	10 (2,5)	17 (4,2)	27 (3,3)
Раса, N (% загальної кількості суб'єктів дослідження)			
Представники білої раси	341 (84,4)	338 (83,5)	679 (83,9)
Представники негроїдної раси або афро-американці	28 (6,9)	30 (7,4)	58 (7,2)
Монголоїдна	8 (2,0)	6 (1,5)	14 (1,7)
Американські індіанці або представники корінного населення	2 (0,5)	1 (0,2)	3 (0,4)
Аляски	0 (0,0)	2 (0,5)	2 (0,2)
Корінні гавайці чи інші жителі тихоокеанських островів	3 (0,7)	5 (1,2)	8 (1,0)
Інші	22 (5,4)	23 (5,7)	45 (5,6)
НД			
функція нирок, N (% загальної кількості суб'єктів дослідження)			
Нормальна	249 (61,6)	269 (66,4)	518 (64,0)
Незначне порушення функції нирок	154 (38,1)	136 (33,6)	290 (35,8)
Помірне порушення функції нирок	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Важка ниркова недостатність	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Термінальна стадія ниркової недостатності	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
НД	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)
Вік, середнє (СВ), років	56,4 (10,3)	56,7 (11,1)	56,6 (10,7)
Маса тіла, середнє (СВ), кг	96,21 (22,50)	95,37 (20,46)	95,79 (21,49)
Індекс маси тіла, середнє (СВ), кг/м ²	33,97 (7,23)	33,57 (6,23)	33,76 (6,75)
Обхват талії, середнє (СВ), см	111,3 (15,01)	111,0 (14,08)	111,2 (14,55)
HbA _{1c} , середнє (СВ), %	8,36 (0,95)	8,33 (0,95)	8,35 (0,95)
Рівень глюкози в плазмі натше, середнє (СВ), ммоль/л	10,57 (2,67)	10,40 (2,74)	10,49 (2,70)
Рівень глюкози в плазмі натше, середнє (СВ), мг/дл	190,5 (48,06)	187,5 (49,41)	189,0 (48,74)
Тривалість діабету, середнє (СВ), років	9,02 (5,95)	9,40 (6,71)	9,21 (6,34)

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

20. Результати ефективності

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

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

Підтверджуюча вторинна кінцева точка – зміна у масі тіла Семаглутид 1,0 мг (-5,59 кг (-5,93%)) перевершував ексенатид EP 2,0 мг (-1,85 кг (-1,79%)) щодо зміни маси тіла на 56 тижні від вихідного рівня; розрахункова різниця в лікуванні становила -3,78 кг [-4,58; -2,98]_{95% ДІ} (-4,19% [-5,02; 3,36]_{95% ДІ}). Як для первинної, так і для підтверджуючої вторинної кінцевої точки, робастність результатів первинного аналізу, що базується на MMRM, була підтверджена всіма аналізами чутливості, які всі повернули значні оціночні відмінності в методах лікування.

Основні підтримуючі вторинні кінцеві точки ефективності (тиждень 56)

- Цілі лікування $\leq 6,5\%$ (≤ 45 ммоль/моль) рівнів HbA_{1c} ААСЕ було досягнуто у 47,0% та 22,0% пацієнтів із застосуванням семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно. Розрахункові шанси на досягнення цілі були значно вищими при застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з ексенатидом EP 2,0 мг; розрахунковий коефіцієнт шансів на лікування становив 3,73 [2,66; 5,23]_{95% ДІ}.
- Рівень глюкози в плазмі натще зменшився на 2,8 та 2,0 ммоль/л (51,2 та 36,1 мг/дл) при застосуванні семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно; зменшення було значно більшим у групі семаглутиду 1,0 мг, ніж у групі ексенатиду EP 2,0 мг з розрахунковою різницею в лікуванні -0,84 ммоль/л [-1,21; -0,47]_{95% ДІ} (-15,12 мг/дл [-21,78; -8,46]_{95% ДІ}).
- Систолічний артеріальний тиск знизився на 4,60 мм рт.ст. та 2,23 мм рт.ст. при застосуванні семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно; зниження було значно більшим при застосуванні семаглутиду 1,0 мг та розрахункова різниця в лікуванні -2,37 мм рт.ст. [-4,29; -0,45]_{95% ДІ}.
- Діастолічний артеріальний тиск знизився на 1,0 та 0,10 мм рт.ст. при застосуванні семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно; зниження не суттєво відрізнялося між групами з розрахунковою різницею в лікуванні -0,90 мм рт.ст. [-2,16; 0,36]_{95% ДІ}.
- Усі показники опитувальника DTSQ покращились на 56 тижні із застосуванням семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг; більшість покращень були значно більшими при застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з ексенатидом EP 2,0 мг, включаючи підсумковий бал показника «задоволеності лікуванням», який покращився відповідно на 4,98 та 3,96 бала, з розрахунковою різницею в лікуванні 1,02 [0,28; 1,76]_{95% ДІ}.

21. Результати безпеки

Семаглутид 1,0 мг та ексенатид EP 2,0 мг зазвичай добре переносились протягом 56 тижнів лікування, а профілі безпеки були порівнянні з профілями інших GLP-1RA.

Загальний профіль НЯ

- Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про НЯ, та частота виникнення явищ були однаковими між групами лікування семаглутидом 1,0 мг (75,0% та 374,7 на 100 ПРВ (пацієнто-років впливу) та ексенатидом EP 2,0 мг (76,3% та 370,4 на 100 ПРВ).
- В обох групах більшість НЯ були легкого або середнього ступеня тяжкості; 3,5% та 3,0% НЯ у групі семаглутиду 1,0 мг та у групі

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

- НЯ, про які повідомлялося найчастіше, були ШКНЯ (КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту») із застосуванням як семаглутиду 1,0 мг, так і ексенатиду EP 2,0 мг (41,8% та 33,3% пацієнтів відповідно) Загалом, ШКНЯ були тимчасовими та легкого або середнього ступеня тяжкості.

- Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про СНЯ, була більшою при застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з ексенатидом EP 2,0 мг (9,4% та 5,9% пацієнтів відповідно); різниця була зумовлена різницею між типами явищ, включаючи шлунково-кишкові СНЯ та новоутворення.

- Під час клінічного дослідження було зареєстровано два летальні випадки, обидва із застосуванням семаглутиду 1,0 мг; обидві смерті були підтверджені як несерцево-судинні. Супутні явища були визнані злоякісними новоутвореннями.

- Частка пацієнтів з НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, становила 9,4% та 7,2% у групах семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно; різниця між групами в основному пояснювалася більшою часткою пацієнтів з ШКНЯ, що призвело до передчасного припинення лікування семаглутидом 1,0 мг, ніж ексенатидом EP 2,0 мг (див. нижче).

Епізоди гіпоглікемії

- При застосуванні семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно було 41 та 46 важких або РГК-підтверджених симптоматичних епізодів гіпоглікемії. В обох групах про більшість із цих епізодів (35 (85%) та 45 (98%) епізодів відповідно) та про епізоди у класифікаціях ADA повідомляли суб'єкти дослідження, які отримували фонову терапію СС.

- Оціночний показник важких або РГК-підтверджених епізодів гіпоглікемії, що виникли під час лікування статистично значимо не відрізнявся між двома групами лікування (співвідношення оціночних показників 0,90 [0,47; 1,72] _{95% ДІ}).

- Розрахункові шанси на виникнення важких або РГК-підтверджених епізодів гіпоглікемії статистично значимо не відрізнялись між групами (оцінене співвідношення шансів на лікування 1,07 [0,63; 1,82] _{95% ДІ}).

Зони безпеки особливої уваги

Шлунково-кишкові розлади

- ШКНЯ (КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту») були НЯ про які найчастіше повідомляли; ШКНЯ, про які повідомляли $\geq 5\%$ суб'єктів дослідження в будь-якій групі лікування, були такими НЯ як «нудота», «діарея», «блювота», «запор» та «диспепсія», про всі з яких повідомляла більша частка пацієнтів у групі семаглутиду 1,0 мг (6,4% до 22,3% випробовуваних) порівняно з групою ексенатиду EP 2,0 мг (5,2% до 11,9% випробовуваних).

- В обох групах лікування більшість ШКНЯ були несерйозними, а більшість мали легкий або середній ступінь тяжкості. При застосуванні семаглутиду 1,0 мг було зареєстровано 7 шлунково-кишкових СНЯ (включаючи 3 підозри на випадки панкреатиту, з яких 1 підтверджено

експертним рішенням про явище) порівняно з 3у групі ексенатиду EP 2,0 мг.

- Загалом, ШКНЯ були тимчасовими і в основному повідомлялися протягом перших 12 тижнів лікування. Жоден суб'єкт дослідження не припинив лікування передчасно через ШКНЯ приблизно після 30 тижня.

Серцево-судинні розлади

- У групах лікування семаглутидом 1,0 мг та ексенатидом EP 2,0 мг відповідно 4 та 5 серцево-судинних НЯ були підтверджені експертним заключенням про явища.

- На 56-му тижні частота пульсу зросла порівняно з вихідним показником як у групі семаглутиду 1,0 мг, так і у групі ексенатиду EP 2,0 мг (2,11 та 1,08 уд/хв відповідно); однак збільшення значуще не відрізнялося між двома групами з розрахунковою різницею в методах лікування (РРМЛ) 1,03 уд/хв [-0,19; 2,25]_{95%} ді.

- Частка пацієнтів з показниками ЕКГ, які не відповідали нормі, була низькою в обох групах лікування, і не було виявлено відповідних відмінностей між групами для будь-якої конкретної категорії аномалій ЕКГ.

Панкреатит

- При застосуванні семаглутиду 1,0 мг та ексенатиду EP 2,0 мг відповідно 2 та 3 випадки підозри на панкреатит були підтверджені як «гострий панкреатит легкого ступеня» за експертним рішенням щодо явища; усі 5 явищ були зареєстровані як «виліковні».

- На 56-му тижні середні рівні амілази та ліпази підвищилися як при застосуванні семаглутиду 1,0 мг (19% та 29% відповідно), так і ексенатиду EP 2,0 мг (15% та 32%); підвищення статистично значуще не відрізнялося між двома групами лікування.

- Кількість суб'єктів дослідження з рівнями амілази та ліпази > 2x та > 5x ВМН відповідно, принаймні один раз під час дослідження була низькою та порівнянною між групами, у тому числі на 56 тижні.

Гепатобіліарні розлади

- При застосуванні семаглутиду 1,0 мг було виявлено 8 НЯ «порушення зі сторони жовчного міхура» порівняно з 5 НЯ з ексенатидом EP 2,0 мг; по 1 явищу в кожній групі було СНЯ. Жодне з явищ не призвело до передчасного припинення лікування. Усі явища були одиночними явищами на пацієнта; більшість з них були НЯ «жовчнокам'яної хвороби».

- Під час випробовування не спостерігалось випадків, що відповідають біохімічному визначенню закону Хай.

- У невеликої кількості випробовуваних (1-2 у кожній групі) спостерігались рівні АЛТ та АСТ > 5xВМН принаймні один раз під час дослідження; такі випадки були поодинокими випадками, і всі ці суб'єкти дослідження завершили його на досліджуваному препараті.

Новоутворення

- При застосуванні семаглутиду 1,0 мг 17 явищ у 15 суб'єктів дослідження порівняно з 10 явищами у 10 суб'єктів дослідження у групі ексенатиду EP 2,0 мг були підтверджені експертним рішенням

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

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

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

- «Гепатоцелюлярна карцинома» у 50-річної жінки

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

Захворювання щитовидної залози

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

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

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

Порушення функції нирок

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

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

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

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

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

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

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

	<p>були нейтралізуючими до ендogenous GLP-1 або семаглутиду. Частка пацієнтів з антиексенатидними антитілами зросла з 5,5% на 0 тижні до 83,7% та 68,9% на 16 та 61 тижнях відповідно; на 61 тижні у 1 досліджуваного пацієнта не було нейтралізуючих антитіл до ендogenous GLP-1, тоді як 15,4% пацієнтів з групи ексенатиду EP 2,0 мг мали <i>in vitro</i> нейтралізуючі антитіла до ексенатиду.</p> <p>- При застосуванні семаглутиду 1,0 мг повідомлялося про 4 НЯ, пов'язаних із імуннокомплексними захворюваннями, порівняно з 1 НЯ щодо ексенатиду EP 2,0 мг; жодне з них не було СНЯ і жодне не призвело до передчасного припинення лікування.</p> <p>- Повідомлялося про НЯ, пов'язані з місцем ін'єкції, не так часто у групі семаглутиду 1,0 мг, як у групі ексенатиду EP 2,0 мг (1,2% та 22,0% пацієнтів, відповідно). Явища у групі ексенатиду EP 2,0 мг включали часті НЯ «вузлики в місці ін'єкції» (55 явищ у 12,1% пацієнтів).</p> <p>Інші сфери безпеки, що представляють інтерес</p> <p>- Не було виявлено відповідних відмінностей в межах або між двома групами лікування щодо інших областей безпеки, що представляють інтерес (помилки у прийомі ліків, підозра щодо передачі інфекційного агента через досліджуваний препарат, передозування та рідкісні явища)</p> <p>Інші клінічні лабораторні дослідження, фізичний огляд та вагітність</p> <p>- Жодних клінічно значущих відмінностей в межах або між групами лікування не спостерігалось щодо біохімічних та гематологічних лабораторних показників або при фізичному обстеженні.</p> <p>- в ході дослідження було зареєстровано одну вагітність (група ексенатиду EP 2,0 мг); пацієнтка передчасно припинила застосування досліджуваного препарату і згодом зробила плановий аборт.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Підводячи підсумки результати цього випробування підтвердили переважні ефекти семаглутиду 1,0 мг проти ексенатиду EP 2,0 мг щодо контролю глікемії та маси тіла:</p> <p>- Семаглутид 1,0 мг переважав ексенатид EP 2,0 мг щодо зміни показника HbA_{1c} та маси тіла від вихідного рівня після 56 тижнів лікування</p> <p>- Покращення множинних вторинних кінцевих точок ефективності були статистично достовірно більшими при застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з ексенатидом EP 2,0 мг</p> <p>- Лікування семаглутидом 1,0 мг та ексенатидом EP 2,0 мг загалом добре переносилось, і загальний профіль безпеки не відрізнявся між двома групами лікування.</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

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

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

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

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

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

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

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

Статистичний аналіз

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

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

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

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

Гіпотези

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

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

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

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

Аналізи чутливості

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

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності

1. Частка суб'єктів дослідження на 30 тижні, які досягли рівня HbA_{1c} ≤6,5% (≤48 ммоль/моль; ціль лікування Американської асоціації клінічних ендокринологів)
2. Зміна рівня глюкози в плазмі крові натще від вихідного рівня на 30 тижні

3. Зміна систолічного та діастолічного артеріального тиску від вихідного рівня на 30 тижні

4. Зміна в SF-36v2 від вихідного рівня на 30 тижні

5. Зміна у компонентах DTSQ (опитувальника задоволеності від лікування діабету) від вихідного рівня на 30 тижні

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

Підтримуючі вторинні кінцеві точки безпеки

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

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

та класифікації гіпоглікемії ADA. Епізоди гіпоглікемії протягом 30 тижнів лікування аналізували, використовуючи негативну біноміальну регресійну модель з функцією логарифмічного зв'язку та логарифмом часового періоду, від рандомізації та до моменту часу, коли виникнення епізоду гіпоглікемії вважалося таким, яке виникло при лікуванні, як зміщення. Модель включала фактори для лікування, країну та та ППП, застосовний до клінічного випробування при скринінгу як фіксовані фактори та вихідний рівень HbA_{1c} як коваріату. Частоту пульсу аналізували окремо за допомогою того самого типу аналізу, що застосовувався для первинної кінцевої точки, але зі значенням частоти пульсу на вихідному рівні як коваріати. Усі лабораторні дослідження були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики з використанням ПАБ.

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

	Сема N	0,5 мг %	Сема N	1,0 мг %	Глар N %	Всього N %
Кількість суб'єктів дослідження	362		360		360	1082
Стать						
N	362	(100,0)	360	(100,0)	360	(100,0)
Жінки	165	(45,6)	178	(49,4)	165	(45,8)
Чоловіки	157	(44,4)	182	(50,6)	195	(54,2)
Вік (років)						
Середнє (СВ)	56,5	(10,3)	56,7	(10,4)	56,2	(10,6)
Раса						
Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	1	(0,3)	0	(0,0)	1	(0,3)
Монголоїдна	42	(11,6)	39	(10,8)	38	(10,6)
Представники негроїдної раси або афро-американці	32	(8,8)	34	(9,4)	33	(9,2)
Корінні гавайці /Інші	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Жителі тихоокеанських островів	279	(77,1)	275	(77,5)	276	(76,7)
Представники білої раси	3	(0,8)	3	(0,8)	5	(1,4)
Інші	5	(1,4)	5	(1,4)	7	(2,0)
НД						
HbA _{1c} (%)						
N	362		360		360	1082
Середнє (СВ)	8,13	(0,85)	8,25	(0,94)	8,13	(0,88)
HbA _{1c} (ммоль/моль)						
N	362		360		360	1082
Середнє (СВ)	65,36	(5,28)	66,63	(10,30)	65,35	(9,58)
Рівень глюкози в плазмі натще (ммоль/л)						
N	356		356		357	1069
Середнє (СВ)	9,56	(2,80)	9,95	(2,98)	9,67	(2,72)
Тривалість діабету (років)						
N	362		360		360	1082
Середнє (СВ)	7,77	(5,14)	8,34	(7,17)	6,1	(6,25)
Маса тіла (кг)						
N	93,73	(21,39)	94,00	(22,48)	92,61	(21,52)
Середнє (СВ)						
Індекс маси тіла (кг/м ²)						
N	33,11	(6,45)	32,96	(6,51)	32,95	(6,51)
Середнє (СВ)						
МІЖН ШКФ "розрахункова" (мл/хв/1,73 м ²)						
N	362		360		360	1082
Середнє (СВ)	97,89	(25,94)	97,95	(27,55)	99,66	(26,46)
Статус курця						
N	362	(100,0)	360	(100,0)	360	(100,0)
Поточний курець	50	(13,8)	50	(13,5)	60	(16,7)
Ніколи не палив	213	(58,8)	217	(60,3)	222	(61,7)
Колишній курець	55	(15,4)	53	(14,7)	78	(21,6)
Функція нирок						
N	362	(100,0)	360	(100,0)	360	(100,0)
Нормальна	210	(58,0)	221	(61,4)	221	(61,4)
Незначне порушення функції нирок	138	(38,1)	117	(32,5)	123	(34,2)
Помірне порушення функції нирок	14	(3,9)	22	(6,1)	16	(4,4)
Важка ниркова недостатність	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Термінальна стадія ниркової	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

20. Результати ефективності

Випробування досягло своєї первинної кінцевої точки та досягло вторинної підтверджуючої кінцевої точки.

Первинна кінцева точка - зміна у HbA_{1c} Семаглутид у дозах 0,5 мг (-1,21%) та 1,0 мг (-1,64%) перевершував інсулін гларгін (-0,83%) при зміні рівня HbA_{1c} від вихідного рівня до 30 тижня; розрахункова різниця в лікуванні становила -0,38% [-0,52; -0,24]_{95% дІ} та -0,81% [-0,96; -0,67]_{95% дІ} для семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.

Підтверджуюча вторинна кінцева точка – зміна у масі тіла

Семаглутид 0,5 мг (-3,47 кг; -3,82%) та 1,0 мг (-5,17 кг; -5,46%) перевершував інсулін гларгін (+1,15 кг; 1,41%) щодо зміни маси тіла від вихідного рівня до 30 тижня; розрахункова різниця в лікуванні становила -4,62 кг [-5,27; -3,96]_{95%} ді та -6,33 кг [-6,99; -5,67]_{95%} ді із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.

Робастність первинного аналізу підтверджувалась усіма аналізами чутливості, які дали статистично значущі оціночні відмінності в лікуванні, які були порівнянні з результатами первинного аналізу як для первинних, так і для підтверджуючих вторинних кінцевих точок.

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності

- Цільовий показник ААСЕ у $\leq 6,5\%$ (≤ 48 ммоль/моль) Н рівнів HbA_{1c} був досягнутий більшою часткою пацієнтів, які отримували семаглутид 0,5 мг (37,3%) та 1,0 мг (54,2%), порівняно з інсуліном гларгіном (17,5%). Розрахункове відношення шансів щодо інсуліну гларгіну для досягнення цілі становило 3,02 [2,11; 4,33]_{95%} ді та 6,86 [4,76; 9,89]_{95%} ді із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.

- Рівень глюкози в плазмі натще значно зменшився на 30 тижні при застосуванні семаглутиду 1,0 мг порівняно з інсуліном гларгіном. Середня зміна від вихідного рівня становила -2,73 ммоль/л (-49,21 мг/дл) для семаглутиду 1,0 мг та -2,12 ммоль/л (-38,18 мг/дл) для інсуліну гларгіну. Розрахункова різниця в лікуванні становила -0,61 ммоль/л [-0,93; -0,29]_{95%} ді (-11,02 мг/дл [-16,85; -5,20]_{95%} ді) для семаглутиду 1,0 мг порівняно з інсуліном гларгіном.

- Систолічний артеріальний тиск статистично значуще знизився на 30 тижні при застосуванні семаглутиду порівняно з інсуліном гларгіном. Середня зміна від вихідного рівня становила -4,60 мм рт. ст. для семаглутиду 0,5 мг, -5,17 мм рт. ст. для семаглутиду 1,0 мг та -1,68 мм рт. ст. для інсуліну гларгіну. Розрахункові відмінності в лікуванні становили -2,93 мм рт.ст. [-4,87; -0,98]_{95%} ді та -3,50 [-5,46; -1,54]_{95%} ді для семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.

- На 30 тижні були значні відмінності між групами семаглутиду 1,0 мг та інсуліну гларгіну для двох показників опитувальника SF-36v2: «загальне самопочуття» із розрахунковою різницею в лікуванні 1,15 [0,12; 2,18]_{95%} ді та „рольово-емоційний” із розрахунковою різницею в лікуванні 1,67 [0,20; 3,14]_{95%} ді.

- Приблизно половина показників DTSQ значно покращилася на 30-му тижні при застосуванні семаглутиду порівняно з інсуліном гларгіном, включаючи підсумковий бал параметрів «задоволеності лікуванням», який мав розрахункову різницю в лікуванні 0,87 [0,11; 1,63]_{95%} ді та 1,38 [0,60; 2,15]_{95%} ді у групі семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.

21. Результати безпеки

Семаглутид та інсулін гларгін зазвичай були безпечними та добре переносились протягом 30 тижнів лікування. Висновки щодо безпеки узагальнені нижче, виходячи з НЯ, що виникали під час лікування та пов'язаних результатів.

Небажані явища

- Загалом у дослідженні сталося 6 летальних випадків: 4 у групі семаглутиду 0,5 мг та 2 у групі інсуліну гларгіну.

- У період спостереження під час лікування загальна частка суб'єктів, що повідомляли про НЯ, і частота явищ були вищими при застосуванні семаглутиду 0,5 мг (69,9%, 455,9 явищ на 100 пацієнто-років впливу

[ПРВ]) та семаглутиду 1,0 мг (73,3%, 525,2 явищ на 100 ПРВ), ніж при застосуванні інсуліну гларгіну (65,3%, 316,7 явищ на 100 ПРВ).

- Найчастіше повідомлялося про клас НЯ при застосуванні семаглутиду у межах КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту», тоді як найчастіше повідомляли про НЯ у пацієнтів, які отримували інсулін гларгін, із КСО «інфекції та інвазії».

- Побічні ефекти, про які повідомляли $\geq 5\%$ пацієнтів у всіх типах лікуваннях, в основному знаходились у КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту» і включали НЯ серед ПТ «нудота», «діарея», «блювота», «диспепсія» та «гастроезофагеальна рефлюксна хвороба»

- У всіх 3 групах лікування більшість випадків НЯ мали легкий або середній ступінь тяжкості; серйозні НЯ повідомляли 7,5%, 5,6% та 2,8% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та інсулін гларгіну відповідно.

- Повідомлялося про одужання щодо НЯ у 63,0%, 70,0% та 57,2% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та інсулін гларгіну відповідно.

- В усіх групах лікування більшість НЯ ($\geq 50\%$) дослідник оцінив як малоймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом.

- Для обох доз семаглутиду найпоширенішими НЯ, оціненими як ймовірно або можливо пов'язаними з досліджуваним препаратом, були ШКНЯ (31,8% та 34,7% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно) та НЯ в рамках КСО «дослідження» (10,2% та 10,3% відповідно).

- Що стосується інсуліну гларгіну, найбільш часто повідомлялося про НЯ, які дослідник оцінював як, ймовірно або можливо пов'язані з досліджуваним препаратом, у КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту» (2,8% пацієнтів), «дослідження» (3,1%) та «порушення з боку шкіри і підшкірних тканин» (2,5% пацієнтів).

- Подібна частка СНЯ була зареєстрована в групах лікування (6,1%, 4,7% та 5,0% пацієнтів із семаглутидом 0,5 мг, семаглутидом 1,0 мг та інсуліном гларгіном відповідно). Загалом у дослідженні 6 СНЯ мали летальний результат: 4 у групі семаглутиду 0,5 мг та 2 у групі інсуліну гларгіну.

- Частка пацієнтів з НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування, була низькою та порівнянною між двома дозами семаглутиду (5,5% - 0,5 мг; 7,5% - 1,0 мг), хоча і вища порівняно з інсуліном гларгіном (1,1%), що відображає більшу частоту пацієнтів, у яких спостерігаються «порушення з боку шлунково-кишкового тракту», що призводять до передчасного припинення лікування семаглутидом.

- Зафіксовано дещо більшу кількість НЯ протягом періоду спостереження «під час дослідження», ніж у період спостереження «на лікуванні»; однак відмінності між 2 періодами спостереження не вважаються клінічно значущими.

- Загалом лікування семаглутидом та інсуліном гларгін добре переносилось.

Гіпоглікемія

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

Групи безпеки особливої уваги

- Шлунково-кишкові розлади

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

Серцево-судинні розлади

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

Панкреатит

- З 7 встановлених явищ, 2 (обидва в групі семаглутиду 0,5 мг), були підтверджені ЕАС. Два (2) явища були виявлені в результаті пошуку MedDRA, включаючи одне з явищ, яке було підтверджено ЕАС. Одним з явищ, виявлених пошуком MedDRA, стала «підозра на панкреатит» через ненормальний рівень ліпази, що призвів до переривання прийому лікарського засобу.
- Середнє збільшення активності ліпази та амілази було значно вищим при лікуванні семаглутидом порівняно з інсуліном гларгіном. Більшість суб'єктів дослідження мали активність ферментів $<2 \times \text{ВМН}$ протягом усього дослідження, а більшість суб'єктів з активністю ліпази $> 5 \times \text{ВМН}$ та активністю амілази $> 2 \times \text{ВМН}$ мали одиничні випадки викидів.

- Гепатобіліарні розлади

- Під час пошуку MedDRA було виявлено 11 явищ, пов'язаних з жовчним міхуром, про які повідомили 9 суб'єктів дослідження; 4, 6 та 1 явища із семаглутидом 0,5 мг, 1,0 мг та інсуліном гларгіном відповідно. Всі суб'єкти дослідження, у яких спостерігалась «жовчнокам'яна хвороба», «хронічний холецистит», «порушення зі сторони жовчного міхура» та «звাপніння жовчного міхура», не одужали від НЯ наприкінці дослідження. Жодне з явищ не призвело до передчасного припинення лікування.
- Зниження у середніх рівнів проб функції печінки спостерігалось під час дослідження. Виявлено сім (7) пацієнтів з активністю АЛТ та АСТ $> 5 \times \text{ВМН}$ та 1 пацієнта із загальним білірубіном $> 3 \times \text{ВМН}$, тоді як не виявлено викидів ЛФ. Середні зміни для всіх 4 параметрів від вихідного рівня були порівнянними між семаглутидом та інсуліном гларгіном і не вважалися клінічно значущими.
- Двоє (2) випробуваних відповідали критеріям біохімічного закону Хай. Перший пацієнт мав підвищений рівень ферментів, пов'язаних з гепатитом В, і рівень ферментів нормалізувався, коли гепатит В пройшов; пацієнт одужав, приймаючи досліджуваний препарат. Другий мав альтернативну етіологію зловживання алкоголем, а рівень ферментів випробовуваного нормалізувався до рівня перед початком дослідження, поки суб'єкт застосовував досліджуваний препарат.

Новоутворення

- Загалом 19 явищ, про які повідомлялося у 13 пацієнтів, підтверджено ЕАС: до них належали 9, 5 та 5 явищ у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та інсуліну гларгіну відповідно. Ці висновки узгоджувались з новоутвореннями, виявленими в результаті пошуку MedDRA.

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

Захворювання щитовидної залози

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

Порушення функції нирок

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

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

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

пов'язані з досліджуваним препаратом, що призвело до передчасного припинення лікування.

- У двох (2) суб'єктів дослідження було виявлено позитивний результат на антисемаглутид та GLP-1 перехресно реагуючі антитіла під час візиту 2 (вихідний рівень) до початку лікування семаглутидом. У цих суб'єктів дослідження не спостерігалось розвитку антисемаглутидних антитіл, пов'язаних із лікуванням, оскільки обидва виявляли негативні антитіла під час наступних візитів, і нейтралізуючий ефект *in vitro* не оцінювався, оскільки суб'єкти дослідження не мали позитивних антитіл під час наступного контрольного візиту.
- Про дванадцять (12) явищ «імунокомплексного захворювання» повідомили 11 пацієнтів (2 у групі семаглутиду 0,5 мг, 4 у групі семаглутиду 1,0 мг та 6 у групі інсуліну гларгіну). Не було явної закономірності щодо типу чи розподілу явищ, а також жодне явище не призвело до остаточного передчасного припинення застосування досліджуваного препарату.
- Загалом про 11 явищ «реакцій у місці ін'єкції» повідомляли 3 пацієнти у групі семаглутиду 0,5 мг (3 явища), 2 пацієнти у групі семаглутиду 1,0 мг (2 явища) та 6 пацієнти у групі інсуліну гларгіну (6 явищ); всі явища були несерйозними, і жодне з них не призвело до передчасного припинення застосування досліджуваного препарату.

-Помилки в застосуванні препарату

- Протягом періоду «лікування» у цьому дослідженні повідомлялося про два (2) явища «помилки в застосуванні препарату»: повідомлялося про «випадкове передозування» у 1 пацієнта у групі семаглутиду 1,0 мг, який прийняв 2 дози досліджуваного препарату за той самий тиждень, та повідомлялося про «неправильну введену дозу» у 1 пацієнта групи інсуліну гларгіну. Обидва явища були несерйозними, легкими та не призвели до пов'язаних симптомів, переривання дози або передчасного припинення лікування.

Рідкісні явища

- Загалом за попередньо визначеним пошуком рідкісних, потенційно викликаних ліками побічних реакцій було виявлено 12 явищ: семаглутид 0,5 мг (5 пацієнтів/ 5 явищ), семаглутид 1,0 мг (3 пацієнти/ 3 явища) та інсулін гларгін (4 пацієнти/ 4 явища). Усі явища були несерйозними, легкого або середнього ступеня тяжкості, малоймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом, не призвели до передчасного припинення лікування або зміни дози, і лише 2 з 10 пацієнтів одужали від явищ в кінці дослідження.

Інші клінічні лабораторні дослідження, фізичний огляд та вагітність

- Не спостерігалось жодних клінічно значущих змін щодо лабораторних параметрів гематології та біохімії, не представлених у сферах безпеки, що представляють інтерес.

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ про клінічне випробування

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

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

семаглутиду та зміною HbA_{1c} або маси тіла через 56 тижнів. Далі об'єднана група називається групою «ситагліптин».

Після рандомізації суб'єкти дослідження дотримувались фіксованої ескалації дози. Підтримуюча доза 0,5 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг. Підтримуюча доза 1,0 мг була досягнута через 4 дози (4 тижні) 0,25 мг, а потім 4 дози (4 тижні) 0,5 мг. Після досягнення підтримуючої дози дозу не можна було змінювати протягом решти періоду дослідження. Ситагліптин та плацебо ситагліптину пропонувались у вигляді таблеток та застосовувались перорально один раз на день у будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. У разі необхідності з міркувань безпеки, при підозрі на виникнення НЯ через досліджуваний препарат, лікування могло бути припинено, і в таких випадках лікування не слід було відновлювати, за винятком випадків, коли підозра гострого панкреатиту була виключена. Лікування тривало до 13 візиту в кінці 56 тижня. Подальший контрольний візит, який відбувся через 5 тижнів після фактичної дати останнього візиту, був останнім запланованим візитом для кожного суб'єкта дослідження. Компанія «Ново Нордіск» створила внутрішній комітет з безпеки семаглутиду, що здійснює постійний нагляд за безпекою засліплених показників безпеки. Комітет з безпеки семаглутиду відповідав за загальний нагляд за безпекою клінічного випробування. Зовнішній Комітет з моніторингу даних (КМД), створений для незалежної перевірки та оцінки незасліплених накопичувальних даних з безпеки з поточного дослідження СС результатів семаглутиду (NN9535-3744), оцінював усі важкі серцево-судинні небажані явища (МАСЕ) у цьому дослідженні.

Було створено незалежний експертний комітет щодо зовнішніх явищ (ЕАС), який здійснював постійну експертизу, стандартизацію та оцінку вибраних небажаних явищ. Метою експертизи було послідовно підтверджувати небажані явища незалежними зовнішніми медичними експертами відповідно до стандартизованих критеріїв.

12. Основні критерії включення

Діагностика Д2Т; при стабільному лікуванні протягом 90 днів до скринінгу метформіном ≥ 1500 мг (або максимально переносимою дозою), піоглітазоном ≥ 30 мг (або максимально переносимою дозою), розиглітазоном ≥ 4 мг (або максимально переносимою дозою) або комбінацією чи метформін/піоглітазон, чи метформін/розиглітазон (дози, як для індивідуальної терапії); HbA_{1c} 7,0-10,5% (53-91 ммоль/моль) (обидва включно); лише для Японії: вік ≥ 20 років на момент підписання інформованої згоди.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Семаглутид розчин для ін'єкцій, 1,34 мг/мл у попередньо заповненій шприц-ручці PDS290 ємністю 1,5 мл, вводили у дозах 0,5 мг або 1,0 мг один раз на тиждень в якості підшкірних ін'єкцій у стегно, черевну порожнину або плече в будь-який час доби незалежно від прийому їжі. Номери партій семаглутиду та термін придатності були наступними:

Досліджуваний препарат	Доза	Номери партії	Термін придатності
Семаглутид, 1,34 мг/мл, 1,5 мл	0,5 чи 1,0 мг на тиждень	CV40201	19 лютого 2015 р.
		CV40205	19 лютого 2016 р.
		CV40206	19 серпня 2015 р.
		CV40259	21 серпня 2015 р.
		DV40092	07 травня 2016 р.

<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Активний препарат ситагліптин та плацебо пропонувались у вигляді таблеток та застосовувались перорально один раз на день у будь-який час доби незалежно від прийому їжі. Номери партії ситагліптину та термін придатності були наступними:</p> <table border="1" data-bbox="448 304 1401 629"> <thead> <tr> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Доза</th> <th>Номери партії</th> <th>Термін придатності</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Семаглутид плацебо, 0 мг/мл, 1,5 мл</td> <td>0 мг на тиждень</td> <td>CV40204 CV40231 DV40008</td> <td>29 січня 2015 р. 29 січня 2016 р. 13 лютого 2016 р.</td> </tr> <tr> <td>Ситагліптин</td> <td>100 мг на день</td> <td>A000677</td> <td>Березень 2016 р</td> </tr> <tr> <td>Ситагліптин плацебо</td> <td>0 мг на день</td> <td>C1304027</td> <td>14 травня 2016 р</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджуваний препарат	Доза	Номери партії	Термін придатності	Семаглутид плацебо, 0 мг/мл, 1,5 мл	0 мг на тиждень	CV40204 CV40231 DV40008	29 січня 2015 р. 29 січня 2016 р. 13 лютого 2016 р.	Ситагліптин	100 мг на день	A000677	Березень 2016 р	Ситагліптин плацебо	0 мг на день	C1304027	14 травня 2016 р
Досліджуваний препарат	Доза	Номери партії	Термін придатності														
Семаглутид плацебо, 0 мг/мл, 1,5 мл	0 мг на тиждень	CV40204 CV40231 DV40008	29 січня 2015 р. 29 січня 2016 р. 13 лютого 2016 р.														
Ситагліптин	100 мг на день	A000677	Березень 2016 р														
Ситагліптин плацебо	0 мг на день	C1304027	14 травня 2016 р														
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>-</p>																
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>HbA_{1c}, маса тіла, рівень глюкози в плазмі натще (РГПН), систолічний та діастолічний артеріальний тиск та результати опитувальника задоволеності від лікування діабету, про які повідомляють пацієнти (версія статусу, DTSQ)</p>																
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Небажані явища, що виникли при лікуванні (НЯ, включаючи заздалегідь визначені медичні явища, що становлять особливий інтерес, і які розглядаються незалежним зовнішнім експертним комітетом), епізоди гіпоглікемії, ЧСС та лабораторні показники безпеки.</p>																
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Розрахунок статистичної потужності</p> <p>Розрахунок обсягу вибірки базувався на первинній кінцевій точці та підтверджуючій вторинній кінцевій точці. Для первинної кінцевої точки, використовуючи односторонній довірчий інтервал із рівнем довіри 97,5%, межею не меншої ефективності 0,3%, справжньою різницею 0 та припускаючи стандартне відхилення (СВ) 1,1% у зміні HbA_{1c} на 56 тижні 279 суб'єктів дослідження на групу давали б 90% потужності щоб зробити висновок про не меншу ефективність при порівнянні двох методів лікування. Як варіант, якщо справжня різниця на користь семаглутиду становить 0,3%, потужність становить 90%, щоб зробити висновок про перевагу в зміні HbA_{1c} на 56 тижні з 279 суб'єктами дослідження на групу. Стільки ж пацієнтів та передбачуване СВ у 4 кг давали б більше 99% потужності для виявлення справжньої різниці у зміні маси тіла на 1,5 кг на 56 тижні.</p> <p>Щоб врахувати очікувану частоту суб'єктів дослідження, які припиняють застосування випробовуваного препарату на 30%, і припускаючи (консервативно), що ці суб'єкти дослідження виключені з популяції аналізу згідно протоколу, 399 суб'єктів дослідження на групу мали бути зараховані. Таким чином, 1200 суб'єктів дослідження були заплановані до рандомізації. З 40% непроходженням скринінгу 2000 суб'єктів дослідження мали пройти скринінг.</p> <p>Визначення популяції для аналізу</p>																

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

Періоди спостережень

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

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

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

Статистичний аналіз

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

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

коваріата. Крім того, були включені взаємодія з точки зору візиту по лікуванню, візиту по країні та відзиту по вихідному рівню HbA_{1c}. Була використана неструктурована матриця коваріації для вимірювань HbA_{1c} в межах того самого пацієнта. Відсутні дані оброблялися з припущенням про випадкові відсутні (MAR).

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

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

Гіпотези

Дві гіпотези про не меншу ефективність та чотири гіпотези про перевагу були перевірені ієрархічно:

1. Не менша ефективність зміни рівня HbA_{1c} для семаглутиду 1,0 мг проти ситагліптину
2. Не менша ефективність зміни рівня HbA_{1c} для семаглутиду 0,5 мг проти ситагліптину
3. Перевага у зміні показника HbA_{1c} для семаглутиду 1,0 мг проти ситагліптину
4. Перевага у зміні маси тіла для семаглутиду 1,0 мг проти ситагліптину
5. Перевага у зміні маси тіла для семаглутиду 0,5 мг проти ситагліптину
6. Перевага у зміні показника HbA_{1c} для семаглутиду 0,5 мг проти ситагліптину

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

Про не меншу ефективність було зроблено висновок, якщо верхня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу для передбачуваної різниці HbA_{1c} між семаглутидом та ситагліптином становила менше 0,3%. Аналіз про не меншу ефективність повинен був базуватися на ППА і доповнюватися аналізом популяції аналізу згідно протоколу як підтверджуючим доказом. Перевага або для зміни HbA_{1c}, або для зміни маси тіла визначалась, якщо верхня межа двостороннього 95% -ного довірчого інтервалу для розрахункової різниці нижче відповідно 0% або 0 кг.

Аналізи чутливості

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

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності

1. Частка суб'єктів дослідження на 56 тижні, які досягли рівня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (≤ 48 ммоль/моль; ціль лікування Американської асоціації клінічних ендокринологів) і $< 7,0\%$ (53 ммоль/моль; ціль Американської діабетичної асоціації)
2. Зміна рівня глюкози в плазмі крові натще від вихідного рівня на 56 тижні
3. Зміна систолічного та діастолічного артеріального тиску від вихідного рівня на 56 тижні
4. Зміна у компонентах DTSQ (опитувальника задоволеності від лікування діабету) від вихідного рівня на 56 тижні

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

Підтримуючі вторинні кінцеві точки безпеки

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

Небажані явища, що виникли при лікуванні, були узагальнені описово. Попередньо визначені сфери безпеки, що представляють інтерес, оцінювались окремо на основі зовнішньої події, визначеної у вибраних випадках, та на основі заздалегідь визначених пошуків MedDRA серед усіх повідомлених небажаних явищ. Сфери безпеки, що представляють інтерес, визначені відділом загальної безпеки компанії Ново Нордіск А/С. Епізоди гіпоглікемії класифікували відповідно до класифікації компанії Ново Нордіск А/С та класифікації гіпоглікемії ADA. Кінцеві точки гіпоглікемічних епізодів аналізували окремо, використовуючи негативну біноміальну регресійну модель, яка включала фактори лікування та країну як фіксовані фактори та вихідне значення HbA_{1c} як коваріату. Частоту пульсу аналізували окремо за допомогою того самого типу аналізу, що і для первинної кінцевої точки, але зі значенням частоти пульсу на вихідному рівні як коваріати. Усі лабораторні дослідження були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики з використанням ПАБ

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

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

	Сема 0,5 мг N	(%)	Сема 1,0 мг N	(%)	Ситагліптин N	(%)	N	(%)	Всього (%)
Кількість суб'єктів дослідження	409		409		407		1225		
Стать	202	(49,4)	204	(49,9)	199	(48,9)	605	(49,4)	
Жінки	207	(50,6)	205	(50,1)	208	(51,1)	620	(50,6)	
Чоловіки									
Вікова група	333	(81,4)	332	(81,2)	328	(80,6)	993	(81,1)	
18-64 років	69	(16,9)	70	(17,1)	71	(17,4)	210	(17,1)	
65-74 років	7	(1,7)	7	(1,7)	8	(2,0)	22	(1,8)	
75-84 років	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
>= 85 років									
Маса тіла (кг)	89,93	(20,39)	89,21	(20,74)	89,29	(19,67)	89,48	(20,26)	
Середнє (СВ)									
Індекс маси тіла (кг/м ²)	32,43	(6,22)	32,50	(6,61)	32,45	(5,81)	32,46	(6,22)	
Середнє (СВ)									
Раса	279	(68,2)	279	(68,2)	281	(69,0)	839	(68,5)	
Представники білої раси	18	(4,4)	24	(5,9)	17	(4,2)	59	(4,8)	
Представники негроїдної раси або афро-американці	106	(25,9)	99	(24,2)	102	(25,1)	307	(25,1)	
Многочисна									
Американські індіанці або представники корінного населення	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
Корінні гавайці чи інші жителі тихоокеанських островів	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
Інші	6	(1,5)	7	(1,7)	7	(1,7)	20	(1,6)	
Статус курця	86	(21,0)	55	(13,4)	77	(18,9)	218	(17,8)	
Поточний курець	238	(58,2)	257	(62,8)	238	(58,5)	733	(59,8)	
Ніколи не палив	85	(20,8)	97	(23,7)	92	(22,6)	274	(22,4)	
Колишній курець									
Функція нирок	260	(63,6)	268	(65,5)	275	(67,6)	803	(65,6)	
Нормальна	149	(36,4)	139	(34,0)	130	(31,9)	418	(34,1)	
Незначне порушення функції нирок	0	(0,0)	1	(0,2)	2	(0,5)	3	(0,2)	
Помірне порушення функції нирок	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
Важка ниркова недостатність	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
Термінальна стадія ниркової недостатності	0	(0,0)	1	(0,2)	0	(0,0)	1	(0,1)	
Невідомо									
HbA _{1c} (%)	8,01	(0,92)	8,04	(0,93)	8,17	(0,92)	8,07	(0,93)	
Середнє (СВ)									
Рівень глюкози в плазмі натще (ммоль/л)	395		390		379		1164		
N	9,33	(2,38)	9,29	(2,22)	9,60	(2,16)	9,40	(2,26)	
Середнє (СВ)									
Тривалість діабету (років)	6,44	(4,66)	6,70	(5,56)	6,60	(5,08)	6,58	(5,11)	
Середнє (СВ)									
ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)			409		408		407		1224
N	99,12	(24,87)	99,86	(21,65)	100,9	(22,73)	99,96	(23,12)	
Середнє (СВ)									

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

20. Результати ефективності

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

Первинна кінцева точка - зміна HbA_{1c}

- Перевага лікування семаглутидом у зниженні рівня HbA_{1c} від вихідного рівня до 56 тижня була продемонстрована при застосуванні обох доз у порівнянні з ситагліптином, з розрахунковою різницею в методах лікування (PPML) між семаглутидом 0,5 мг та ситагліптином - 0,77%-балів [-0,92; -0,62]_{95% дІ} та -1,06%-балів [-1,21; -0,91]_{95% дІ} між семаглутидом 1,0 мг та ситагліптином. Більше зниження рівня HbA_{1c} від вихідного рівня до 56 тижня спостерігалось при застосуванні семаглутиду в дозі 0,5 мг (-1,32%-балів) та 1,0 мг (-1,61%-балів) порівняно з ситагліптином (-0,55%-балів).
- Робастність результатів первинного аналізу була підтверджена 6 аналізами чутливості, які всі підтвердили статистично значуще кращий глікемічний контроль із семаглутидом порівняно з ситагліптином. Шість аналізів чутливості показали подібні показники РРМЛ в діапазоні від -0,58%-балів [-0,71; -0,44]_{95% дІ} до -0,76% -балів [-0,91; -0,61]_{95% дІ} із семаглутидом 0,5 мг проти ситагліптину та -0,79%-балів [-0,92; -0,65]_{95% дІ} до -1,06%-балів [-1,21; -0,91]_{95% дІ} із семаглутидом 1,0 мг проти ситагліптину, що підтримує переважну ефективність у глікемічному контролі.

Підтверджуюча вторинна кінцева точка - зміна у масі тіла

- Продемонстровано перевагу лікування семаглутидом у зменшенні маси тіла від вихідного рівня до 56 тижня у порівнянні з ситагліптином з РРМЛ -2,35 кг [-3,06; -1,63]_{95% ДІ} між семаглутидом 0,5 мг та ситагліптином та -4,20 кг [-4,91; -3,49]_{95% ДІ} між семаглутидом 1,0 мг та ситагліптином. Ці цифри представляють втрату ваги на -4,28 кг (-4,89%) із 95% ДІ у групі семаглутиду 0,5 мг, -6,13 кг (-6,82%) у групі семаглутиду 1,0 мг та -1,93 кг (-1,87%) у групі ситагліптину. Як для первинних, так і для підтверджуючих вторинних кінцевих точок, робастність результатів первинного аналізу, заснованого на MMRM, була підтверджена всіма аналізами чутливості, які всі повернули статистично значущі РРМЛ.

Основні допоміжні вторинні кінцеві точки

- Цілі лікування HbA_{1c} були досягнуті за рахунок більшої частки пацієнтів у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг порівняно з групою ситагліптину, і шанси досягти всіх трьох цілей були значно вищими для обох доз семаглутиду порівняно з ситагліптином:

- HbA_{1c} ≤6,5% (ціль ААСЕ) досягнуто у 53% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, 66% у групі семаглутиду 1,0 мг та 20% у групі ситагліптину, з розрахунковим співвідношенням шансів 4,39 [3,15; 6,12]_{95% ДІ} та 8,99 [6,36; 12,72]_{95% ДІ} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.
- HbA_{1c} <7,0% (ціль ADA) досягнуто у 69% пацієнтів у групі семаглутиду 0,5 мг, 78% у групі семаглутиду 1,0 мг та 36% у групі ситагліптину, з розрахунковим співвідношенням шансів 4,16 [3,02; 5,74]_{95% ДІ} та 7,92 [5,59; 11,22]_{95% ДІ} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.

- Рівень глюкози в плазмі натще значно зменшився при застосуванні семаглутиду порівняно з ситагліптином з РРМЛ -0,97 ммоль/л [-1,26; -0,69]_{95% ДІ} та -1,49 ммоль/л [-1,77; -1,21]_{95% ДІ} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. РРМЛ у РГПН у мг/дл становили -17,53 мг/дл [-22,62; -12,45]_{95% ДІ} та -26,87 мг/дл [-31,95; -21,79]_{95% ДІ} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.

- Рівень систолічного артеріального тиску на 56 тижні був значно знижений при застосуванні семаглутиду у порівнянні з ситагліптином, при РРМЛ -2,78 мм рт.ст. [-4,59; -0,97]_{95% ДІ} та -3,32 мм рт.ст. [-5,13; -1,52]_{95% ДІ} у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно у порівнянні з ситагліптином.

- Рівень діастолічного артеріального тиску на 56 тижні був знижений у всіх групах, але не значуще відрізнявся серед трьох груп лікування.

- Усі пункти опитувальника DTSQ покращились на 56-му тижні у всіх групах лікування, причому більшість покращень були значно більшими при застосуванні семаглутиду 1,0 мг у порівнянні з ситагліптином, включаючи підсумковий бал показника «задоволеності лікуванням», який мав РРМЛ 0,83 [0,18; 1,48]_{95% ДІ} у групі семаглутиду 0,5 мг проти ситагліптину та 1,46 [0,81; 2,11]_{95% ДІ} у групі семаглутиду 1,0 мг проти ситагліптину.

21. Результати безпеки

Протягом 56 тижнів лікування семаглутид та ситагліптин, як правило, були безпечними та добре переносились.

Загальний профіль безпеки НЯ

- Під час дослідження було 6 смертей: 2 у групі семаглутиду 0,5 мг («ішемічна кардіоміопатія» та «серцево-судинні розлади»), 1 у групі семаглутиду 1,0 мг («кардіореспіраторна зупинка») і 3 у групі

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

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

- У всіх групах лікування понад 95% усіх НЯ були легкого або середнього ступеня тяжкості, а суб'єкти дослідження одужали або одужували після більш ніж 80% НЯ наприкінці дослідження.

- НЯ, про які найчастіше повідомлялося у групі семаглутиду знаходились у межах КСО «порушення з боку шлунково-кишкового тракту», тоді як НЯ, про які найчастіше повідомляли у пацієнтів, які отримували ситагліптин, знаходились у межах КСО «інфекції та інвазії».

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

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

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

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

- Важких епізодів гіпоглікемії не спостерігалось при застосуванні жодної дози семаглутиду; 2 важких епізоди сталися з ситагліптином.

- Повідомлялося про більш важкі або РГК-підтверджені симптоматичні епізоди гіпоглікемії із застосуванням семаглутиду 0,5 мг (7 епізодів) та ситагліптину (5 епізодів), ніж при застосуванні семаглутиду 1,0 мг (2 епізоди).

- Шанси виникнення «важкої або РГК-підтвердженої симптоматичної» гіпоглікемії суттєво не відрізнялись між семаглутидом та ситагліптіном.

Зони безпеки особливої уваги

- Шлунково-кишкові розлади

- Шлунково-кишкові розлади були НЯ про які найчастіше повідомляли у цьому дослідженні. НЯ, про які найчастіше ($\geq 5\%$) повідомляли були: «нудота», «діарея», «блювота», «диспепсія» та «запор» у спадному порядку, про які повідомляла більша частка пацієнтів як у групі семаглутиду 0,5 мг (4,4% до 17,8% пацієнтів), так і у групі семаглутиду 1,0 мг (4,9% до 17,6% пацієнтів), в порівнянні з групою ситагліптину (2,0% до 7,4% пацієнтів).
- НЯ були в основному легкими або середніми за ступенем тяжкості. Вісімнадцять (18) пацієнтів повідомили про 25 шлунково-кишкових СНЯ: 11 – у групі семаглутиду 0,5 мг із 16 явищами, 4 – у групі семаглутиду 1,0 мг із 5 явищами та 3 – у групі ситагліптину із 4 явищами.
- Більшість явищ відбувалися протягом перших 12-14 тижнів лікування, а медіана тривалості шлунково-кишкових НЯ «нудота», «діарея» та «блювота» становила від 1 до 8 днів у всіх групах лікування.
- Жоден із суб'єктів дослідження, які повідомляли про ШКНЯ із застосуванням семаглутиду 0,5 мг або 1,0 мг, не повідомляв про дегідратацію, що призводила до порушення функції нирок, згідно з НЯ, зафіксованими за результатами пошуку MedDRA щодо «гострої ниркової недостатності».

- Серцево-судинні розлади

- Шістнадцять (16) серцево-судинних явищ у 11 суб'єктів дослідження було підтверджено експертною оцінкою про явища. З них про 13 явищ у 9 суб'єктів дослідження повідомлялося протягом періоду спостереження «в ході лікування», про 2 явища у 1 суб'єкта дослідження у групі семаглутиду 1,0 мг протягом періоду спостереження «у дослідженні» та про 1 явище у 1 суб'єкта із групи семаглутиду 1,0 мг було повідомлено після закінчення випробовування. Частки пацієнтів із серцево-судинними явищами та тип явищ були збалансовані у всіх групах лікування.
- Усі 16 явищ були серйозними, і 5 з них мали летальний результат. Один (1) випадок «застійна кардіоміопатія» був оцінений дослідником як можливо пов'язаний із досліджуваним препаратом, і призвів до передчасного припинення лікування. Решта явищ були оцінені як малоймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом, і мали результати одужання; більшість явищ не призвели до змін у дозуванні досліджуваного препарату. - У пацієнтів, які отримували 1,0 мг семаглутиду, спостерігалось значне збільшення частоти пульсу від початкового рівня до кінця лікування порівняно із групою ситагліптину з РРМЛ 1,27 уд/хв [0,11; 2,42]_{95% ді}; різниця в лікуванні між семаглутидом 0,5 мг та ситагліптіном не була статистично значущою при РРМЛ 1,02 уд/хв [-0,12; 2,17]_{95% ді}.

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

-Панкреатит

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

- Гепатобіліарні розлади

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

(діапазон: від -7,0 до -12 кг; дні клінічного випробування початку: 88–198).

- Загалом рівень печінкових проб коливався; 2 суб'єкти дослідження мали активність АЛТ > 5xВМН, 2 суб'єкти дослідження мали активність АСТ > 5xВМН і 1 суб'єкт дослідження мав активність АЛТ > 5xULN, хоча загальних білірубінових відхилень не виявлено. Середнє зниження активності АЛТ та АСТ від вихідного рівня до 56 тижня було більшим при застосуванні обох доз семаглутиду, ніж при застосуванні ситагліптину. Середні зміни АЛП та загального білірубіну від вихідного рівня до 56 тижня були порівнянними між семаглутидом та ситагліптином.

- Новоутворення:

- Загалом 29 явищ у 26 суб'єктів дослідження було підтверджено як новоутворення (включаючи новоутворення щитовидної залози) шляхом експертного оцінювання: 4 явища у 4 суб'єктів дослідження у групі семаглутиду 0,5 мг, 12 явищ (1 повідомлено після закінчення випробування) у 11 суб'єктів дослідження у групі семаглутиду 1,0 мг та 13 явищ у 11 пацієнтів у групі ситагліптину. Три (3) новоутворення у групі семаглутиду 1,0 мг та 2 у групі ситагліптину класифікували як злоякісні; жодне новоутворення не було класифіковане як злоякісне у групі семаглутиду 0,5 мг. Одне (1) новоутворення у групі ситагліптину було класифіковано як дозлякісне.
- Серед усіх зареєстрованих новоутворень (16 у групі семаглутиду 0,5 мг, 26 у групі семаглутиду 1,0 мг та 22 у групі ситагліптину) не було виявлено скупчення у певних органах.

- Захворювання щитовидної залози:

- Було 1 підтверджене ЕАС явище захворювання щитовидної залози, що вимагало тиреоїдектомії (семаглутид 0,5 мг) і 3 підтверджених новоутворення щитовидної залози (2 у групі семаглутиду 1,0 мг і 1 у групі ситагліптину).
- Не було клінічно значущих змін у показниках кальцитоніну протягом усього періоду лікування в межах або серед груп лікування.

- Порушення функції нирок:

- Під час випробування повідомлялося про одинадцять (11) НЯ, пов'язаних з пошуком MedDRA щодо гострої ниркової недостатності (6, 1 та 4 НЯ у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно). Усі ці явища, крім 1 («ниркова недостатність» із застосуванням семаглутиду 0,5 мг) були несерйозними; жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування.
- Не спостерігалось клінічно значущих змін інших показників лабораторних показників нирок протягом часу в межах та між групами лікування.
- НЯ, пов'язані з імуногенністю та реакції на місці ін'єкції
- Під час пошуку MedDRA виявлено 58 алергічних реакцій у 48 суб'єктів дослідження (24, 12 та 22 явища у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно); про ПТ повідомлялося в різних КСО, але більшість з них були пов'язані з порушеннями з боку шкіри або дихальної системи. Чотири (4) явища у 3 суб'єктів

дослідження були серйозними, і всі вони трапились із семаглутидом; жодне з цих СНЯ не призвело до передчасного припинення лікування. П'ять (5) несерйозних явищ («набряк повік» і «гіперчутливість» [про обох повідомляв той самий пацієнт з групи ситагліптину], «набряк обличчя» та «дерматит» [2 явища]) призвели до передчасного припинення лікування.

- Загалом у 6 пацієнтів, які отримували семаглутид, було виявлено позитивні результати щодо антисемаглутидних антитіл, і з них 3 мали антитіла, які перехресно реагували з ендогенним GLP-1. Усі пацієнти, окрім 1, з позитивними антисемаглутидними антитілами мали низький рівень антитіл протягом усього дослідження; найвищий рівень антисемаглутидних антитіл становив 12,95% В/Т, що спостерігалось у 1 пацієнта на 61 тижні у групі семаглутиду 1,0 мг. Жодне з антитіл не мало здатності нейтралізувати семаглутид або природний GLP-1. Наявність антисемаглутидних антитіл не призвело до збільшення рівня HbA_{1c} у цих пацієнтів.
 - Десять (10) явищ «імуннокомплексного захворювання» у 9 суб'єктів дослідження (3, 2 та 5 явищ у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно) були зафіксовані заздалегідь визначеним пошуком MedDRA. Не було явної закономірності щодо типу чи розподілу явищ. Усі явища були несерйозними, і жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування.
 - П'ять (5) явищ «реакцій у місці ін'єкції» у 5 суб'єктів дослідження (2, 1 та 2 явищ у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно) були зафіксовані заздалегідь визначеним пошуком MedDRA. Усі вони були несерйозними, і жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування.
 - Помилки в застосуванні препарату
 - Дванадцять (12) помилок у застосуванні препарату (5, 5 та 2 явища у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно) були зафіксовані заздалегідь визначеним пошуком MedDRA. Усі вони були несерйозними, і жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування.
 - Передозування
 - Дев'ять (9) явищ, пов'язаних із передозуванням (5, 3 та 1 явище у групах семаглутиду 0,5 мг, семаглутиду 1,0 мг та ситагліптину відповідно), були зафіксовані заздалегідь визначеним пошуком MedDRA. Усі вони були несерйозними, і жодне з них не призвело до передчасного припинення лікування.
 - Не повідомлялося про явища в зоні безпеки, при якій підозрюється передача збудника інфекції через досліджуваний препарат. Не повідомлялося про відповідні клінічні висновки в межах рідкісних явищ у зоні безпеки.
- Інші клінічні лабораторні дослідження, фізичний огляд та вагітність
- Для біохімічних або гематологічних лабораторних показників, не представлених у сферах безпеки, що представляють інтерес, не спостерігалось жодних клінічно значущих змін.

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

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Оземпік/Ozempic
2. Заявник	А/Т Ново Нордиск, Данія
3. Виробник	А/Т Ново Нордиск
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ефективність та безпека семаглутиду один раз на тиждень проти плацебо як доповнення до базового інсуліну окремо або базального інсуліну у поєднанні з метформіном у пацієнтів із діабетом 2 типу (Д2Т).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3а
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 01 грудня 2014 року Дата завершення: 21 листопада 2015 року
8. Країни, де проводилося	Випробування проводилось у 90 центрах у 5 країнах, а саме: Німеччина: 10 центрів; Японія: 6 центрів; Сербія: 4 центри; Словаччина: 5 центрів; США: 65 центрів.

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

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

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

Визначення популяції для аналізу

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

Періоди спостережень

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

Статистичний аналіз

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

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

Первинна кінцева точка

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

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

Підтверджуюча вторинна кінцева точка

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

Ключові допоміжні вторинні кінцеві точки ефективності

Зміна від вихідного рівня до тижня 30 у:

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

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

- DTSQ

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

кінцеві точки оцінювали лише під час вихідного візиту та візиту в кінці лікування.

- Доза інсуліну

Дозу інсуліну аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA) з урахуванням змінної терапії, країни та стратифікації (рівень HbA_{1c} при скринінгу [$\leq 8,0\%$ або $> 8,0\%$], схрещений із застосуванням метформіну [так чи ні]; рівні 2 на 2) в якості фіксованих факторів, а вихідної дози інсуліну в якості коваріати.

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

- HbA_{1c} $< 7,0\%$ (53 ммоль/моль) ціль Американської діабетичної асоціації

- HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ (48 ммоль/моль) Американської асоціації клінічних ендокринологів

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

Підтримуючі вторинні кінцеві точки безпеки

Усі кінцеві точки безпеки були узагальнені та проаналізовані за допомогою ПАБ. Небажані явища, що виникли при лікуванні, були узагальнені описово. Попередньо визначені групи НЯ, що представляють інтерес, оцінювались на основі пошукових запитів у Медичному словнику для регуляторної діяльності (MedDRA версія 18.0). Ці групи були визначені визначені відділом загальної безпеки компанії Ново Нордиск А/С і склалися із заздалегідь визначених бажаних термінів. Епізоди гіпоглікемії класифікували відповідно до класифікації компанії Ново Нордиск А/С та класифікації гіпоглікемії ADA. Епізоди гіпоглікемії, що виникали під час лікування, були описані описово та представлені як частота епізодів на 100 пацієнто-років впливу (ПРВ). Частоту пульсу аналізували окремо за допомогою того самого типу методів, що і для первинної кінцевої точки, але зі значенням частоти пульсу на вихідному рівні як коваріати. Усі лабораторні оцінки були узагальнені та оцінені за допомогою описової статистики з використанням ПАБ. Важливо, що для подання даних усіх кінцевих точок слово значуще використовується лише за умови статистичного аналізу.

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

	Сема 0, 5 мг (%)		Сема 1,0 мг ($\leq 6\%$)		Плацебо (%)		Всього (%)
	N		N		N		
Кількість суб'єктів дослідження	132		131		133		396
Стать							
Жінки	58	(43,9)	54	(41,2)	62	(46,6)	174 (43,9)
Чоловіки	74	(56,1)	77	(58,8)	71	(53,4)	222 (56,1)
Вік (років)							
Середнє (СВ)	59,1	(10,3)	58,5	(9,0)	58,8	(10,9)	58,8 (10,1)
Маса тіла (кг)							
Середнє (СВ)	92,74	(19,57)	92,49 (22,23)		89,88	(21,06)	91,70 (20,97)
Індекс маси тіла (кг/м ²)							
Середнє (СВ)	32,77	(6,01)	32,00 (6,41)		31,77	(6,05)	32,18 (6,16)
Раса:							
Американські індіанці або представники корінного населення	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0 (0,0)
Монголоїдна	19	(14,4)	23	(17,6)	24	(18,0)	66 (16,7)
Представники негроїдної раси або афро-американці	4	(3,0)	9	(6,9)	8	(6,0)	21 (5,3)
Корінні гавайці чи інші	1	(0,8)	0	(0,0)	0	(0,0)	1 (0,3)

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

20. Результати ефективності

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

Первинна кінцева точка - зміна HbA_{1c}

- Обидві дози семаглутиду перевершували плацебо у зниженні HbA_{1c} після 30 тижнів лікування:

- Семаглутид 0,5 мг порівняно з плацебо: розрахункова різниця у методах лікування (РРМЛ) -1,35% -балів [-1,61; -1,10]_{95%} дІ
- Семаглутид 1,0 мг проти плацебо: РРМЛ -1,75% -балів [-2,01; -1,50]_{95%} дІ

- Усі аналізи чутливості досягли статистичної значущості, а ефекти меодів лікування були подібними в аналізах та порівняннями з результатами первинного аналізу.

Підтверджуюча вторинна кінцева точка - Зміна маси тіла

- Обидві дози семаглутиду перевершували плацебо у зменшенні маси тіла після 30 тижнів лікування:

- Семаглутид 0,5 мг проти плацебо: РРМЛ -2,31 кг [-3,33; -1,29]_{95%} дІ
 - Семаглутид 1,0 мг проти плацебо: РРМЛ -5,06 кг [-6,08; -4,04]_{95%} дІ
- Результати первинного аналізу були підтвержені всіма чотирма аналізами чутливості. Усі аналізи чутливості досягли статистичної значущості, а ефекти лікування були подібними.

Підтримуючі вторинні кінцеві точки

Цілі HbA_{1c}

- Значно більша частка пацієнтів досягла цілей лікування HbA_{1c} з кожною дозою семаглутиду порівняно з плацебо:

- HbA_{1c} <7%: 61% (семаглутид 0,5 мг) та 79% (семаглутид 1,0 мг) проти 11% (плацебо), з розрахунковим співвідношенням шансів

	<p>14,68 [7,43; 29,02]_{95%} дІ та 34,28 [16,59; 70,83]_{95%} дІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно.</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA_{1c} ≤6,5%: 41% (семаглутид 0,5 мг) та 61% (семаглутид 1,0 мг) проти 5% (плацебо), з розрахунковим співвідношенням шансів 15,61 [6,47; 37,64]_{95%} дІ та 35,84 [14,72; 87,27]_{95%} дІ із семаглутидом 0,5 мг та 1,0 мг відповідно. - Спостерігається більша реакція для всіх кінцевих точок HbA_{1c} із семаглутидом 1,0 мг, ніж із семаглутидом 0,5 мг. <p>Метаболізм глюкози</p> <ul style="list-style-type: none"> - РГПН значно зменшився при застосуванні обох доз семаглутиду порівняно з плацебо після 30 тижнів лікування: <ul style="list-style-type: none"> - Семаглутид 0,5 мг проти плацебо: РРМЛ -1,14 ммоль/л [-1,75; -0,54]_{95%} дІ або -20,62 мг / дл [-31,45; -9,80]_{95%} дІ - Семаглутид 1,0 мг проти плацебо: РРМЛ -1,88 ммоль/л [-2,48; -1,28]_{95%} дІ або -33,87 мг / дл [-44,69; -23,06]_{95%} дІ <p>Базальна доза інсуліну</p> <ul style="list-style-type: none"> - Значне зменшення дози інсуліну на 6% та 12% спостерігалось на 30 тижні при застосуванні семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг відповідно, порівняно з плацебо. <p>Кров'яний тиск</p> <ul style="list-style-type: none"> - Систолічний артеріальний тиск був значно знижений при застосуванні семаглутиду 1,0 мг, при РРМЛ -6,29 мм рт.ст. [-9,91; -2,66]_{95%} дІ проти плацебо. - Лікування семаглутидом істотно не впливало на діастолічний артеріальний тиск. <ul style="list-style-type: none"> - Результати, про які повідомляв пацієнт - DTSQ: загальний бал задоволеності лікуванням був значно кращим як для семаглутиду 0,5 мг, так і для 1,0 мг, при РРМЛ 1,48 [0,14; 2,82]_{95%} дІ і 2,22 [0,87; 3,56]_{95%} дІ проти плацебо відповідно. - Показники DTSQ були значно кращими при застосуванні семаглутиду 1,0 мг у 7 із 8 показників та при застосуванні семаглутиду 0,5 мг у 3 з 8 показників.
21. Результати безпеки	<p>Семаглутид, як правило, був безпечним і добре переносився, а профіль безпеки семаглутиду відповідав іншим GLP-1 RA.</p> <p>Загальний профіль безпеки НЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Про смертельні події не повідомлялося. - Частка суб'єктів дослідження, які повідомляли про будь-яке НЯ під час дослідження, та частота виникнення НЯ були вищими у групах семаглутиду 0,5 мг та 1,0 мг, ніж у групі плацебо: <ul style="list-style-type: none"> - Семаглутид 0,5 мг: 68,9%, 370,5 явищ на 100 ПРВ - Семаглутид 1,0 мг: 64,1%, 298,0 явищ на 100 ПРВ - плацебо: 57,9%, 265,2 явищ на 100 ПРВ - Більшість НЯ (96%) були легкого або середнього ступеня тяжкості, а деякі (4%) були важкими, і суб'єкти дослідження одужали або одужували після більш ніж 81% повідомлених НЯ наприкінці дослідження.

- НЯ, про які найчастіше повідомлялося із застосуванням семаглутиду 1,0 мг, були в межах класу систем органів (КСО) «порушення з боку шлунково-кишкового тракту», тоді як найчастіше повідомляли про НЯ у пацієнтів, які отримували семаглутиду 0,5 мг та плацебо, із КСО «інфекції та інвазії».

- Більше суб'єктів дослідження повідомляли про серйозні небажані явища (СНЯ) із застосуванням семаглутиду 1,0 мг:

- Семаглутид 0,5 мг: 6,1% пацієнтів, 11,9 явищ на 100 ПРВ
- Семаглутид 1,0 мг: 9,2% пацієнтів, 20,8 явищ на 100 ПРВ,
- плацебо: 6,8% випробовуваних, 13,1 явищ на 100 ПРВ
- Явища траплялися в декількох КСО без очевидного скупчення.

- Частка пацієнтів з НЯ, що призводили до передчасного припинення лікування, була низькою, хоча в групах семаглутиду вищою, ніж у групі плацебо:

- 4,5% у групі семаглутиду 0,5 мг, 6,1% у групі семаглутиду 1,0 мг та 0,8% у групі плацебо

- Припинення лікування було зумовлено головним чином шлунково-кишковими небажаними явищами (ШКНЯ).

Епізоди гіпоглікемії

- Повідомлялося про два (2) важкі епізоди гіпоглікемії в групі семаглутиду 1,0 мг, і 1 важкий епізод гіпоглікемії в групі плацебо.

- Важкі або РГК-підтверджені симптоматичні епізоди статистично значуще не відрізнялися між семаглутидом та плацебо (оціночне співвідношення частоти 2,08 [0,67; 6,51]_{95%} ДІ та 2,41 [0,84; 6,96]_{95%} ДІ для семаглутиду 0,5 мг/плацебо та семаглутиду 1,0 мг/плацебо).

Спостережувана частка суб'єктів із тяжкими або РГК-підтвердженими симптоматичними епізодами для суб'єктів дослідження, які отримували семаглутид, була вищою порівняно з тими, що отримували плацебо при скринінгу $HbA_{1c} \leq 8\%$, і порівнянна для пацієнтів із скринінгом $HbA_{1c} > 8\%$.

- Скринінг $HbA_{1c} \leq 8\%$: 8,2% у групі семаглутиду 0,5 мг, 16,3% у групі семаглутиду 1,0 мг та 4,1% у групі плацебо

- Скринінг $HbA_{1c} > 8\%$: 8,4% у групі семаглутиду 0,5 мг, 7,3% у групі семаглутиду 1,0 мг та 6,0% у групі плацебо

Зони безпеки особливої уваги

- Шлунково-кишкові розлади

- НЯ, про які найчастіше ($\geq 5\%$ випробовуваних в будь-якій групі лікування) повідомляли були: «нудота», «блювота» та «діарея». Частка суб'єктів, які повідомляли про ШКНЯ та частота явищ були вищими в двох групах лікування семаглутидом, ніж у групі плацебо:

- Нудота: семаглутид 0,5 мг (11,4%), семаглутид 1,0 мг (16,8%) та плацебо (4,5%)
- Блювота: семаглутид 0,5 мг (6,1%), семаглутид 1,0 мг (11,5%) та плацебо (3,0%)
- Діарея: семаглутид 0,5 мг (4,5%), семаглутид 1,0 мг (6,9%) та плацебо (1,5%)

- Усі ШКНЯ мали легкий або середній ступінь тяжкості. Про важкі явища не повідомлялося. Повідомлялося про одне серйозне ШКНЯ.
- Більшість суб'єктів дослідження, у яких спостерігалися ШКНЯ, повідомляли про своє перше явище протягом перших 12-14 тижнів лікування. Тривалість найпоширеніших ШКНЯ показала варіабельність як в серединні, так і у межах 3 груп лікування, а медіана тривалості нудоти та діареї була довшою для груп семаглутидів порівняно з плацебо.
- Загалом 13 із 189 ШКНЯ призвели до передчасного припинення лікування 9 пацієнтів. Всі ШКНЯ мали легкий або середній ступінь тяжкості. Про важкі події не повідомлялося.

- Серцево-судинні розлади

- Загалом 9 явищ (8 в ході лікування, 1 перед рандомізацією) у 8 суб'єктів дослідження було підтверджено ЕАС: у 4 суб'єктів дослідження в групі семаглутиду 0,5 мг; у 2 суб'єктів дослідження в групі семаглутиду 1,0 мг; та у 2 суб'єктів дослідження в групі плацебо. З цих 9 явищ 2 були «гострим коронарним синдромом», 4 – «коронарною ревазуляризацією», 1 – «цереброваскулярним явищем», 1 – «серцевою недостатністю» та 1 «транзиторною ішемічною атакою» (повідомлено за 2 дні до рандомізації). Пацієнти одужували після кожного з явищ.
- У суб'єктів дослідження, які отримували 1,0 мг семаглутиду, спостерігалося значне збільшення частоти пульсу (+3,95 ударів на хвилину) від початкового рівня до кінця лікування порівняно з групою плацебо (-0,79 ударів на хвилину), тоді як між семаглутидом 0,5 мг та плацебо не було знайдено значущої різниці.
- У більшості випробовуваних у всіх 3 групах лікування спостерігалися «нормальні» або «значення відхилилися від норми, і були клінічно не значущими» вимірювання ЕКГ на початковому етапі та 30 та 35 тиждів. Чотири (4) виявлені ЕКГ аномалії були направлені для експертної оцінки і одне явище було підтверджено.

- Панкреатит

- Не було явищ панкреатиту, підтверджених ЕАС.
- Лікування семаглутидом викликало середнє збільшення активності ліпази та амілази, яке було значно вищим, ніж у групі плацебо (для амілази: збільшення на 15% у групі семаглутиду 0,5 мг, збільшення на 18% у групі семаглутиду 1,0 мг порівняно з плацебо; для ліпази: збільшення із 35% у групі семаглутиду 0,5 мг, збільшення на 28% із застосуванням семаглутиду 1,0 мг порівняно з плацебо).
- Одинадцять (11) пацієнтів мали принаймні одне підвищене значення активності ліпази > 5x верхню межу норми (ВМН), і 9 пацієнтів мали принаймні одне підвищене значення активності амілази > 2xВМН під час випробування, більшість з цих

пацієнтів мали підвищений рівень ферментів на вихідному рівні.

- Гепатобіліарні розлади

- Повідомлялося про захворювання жовчного міхура у 4 пацієнтів, які отримували семаглутид (3 у групі семаглутиду 0,5 мг, 1 у групі семаглутиду 1,0 мг), і жодного у групі плацебо. Жоден з 4-х випробовуваних не відзначав швидкої втрати ваги на момент явища.
- Середні зміни рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ) та загального білірубіну порівняно з початковим рівнем були порівнянними між семаглутидом та плацебо і не вважалися клінічно значущими.

- Новоутворення:

- У цьому дослідженні було виявлено 8 новоутворень, підтверджених ЕАС (6 повідомлено протягом періоду «лікування», 1 - перед рандомізацією та 1 - після закінчення дослідження). Новоутворення щитовидної залози підтвержене ЕАС («метастатичний рак щитовидної залози») було повідомлено перед рандомізацією пацієнтом, який отримував плацебо. З 8 явищ 5 були у групі семаглутиду у дозі 0,5 мг; 1 у групі семаглутиду 1,0 мг та 2 у групі плацебо.
- П'ять (5) підтверджених ЕАС новоутворень були доброякісними, а 3 - злоякісними («базаліома», «метастатичний рак щитовидної залози» та «метастатичний рак підшлункової залози»).
- дослідник оцінив одне з явищ («метастатичну карциному підшлункової залози»), як ймовірно пов'язане із досліджуваним препаратом, а час початку явища становив 23 дні після закінчення клінічного дослідження.
- У 4 з 8 суб'єктів в анамнезі були новоутворення того ж типу, які були присутніми на початку дослідження.

- Захворювання щитовидної залози:

- два явища захворювання щитовидної залози були підтверджені ЕАС: «метастатичний рак щитовидної залози» у групі плацебо (обговорюється в розділі новоутворень) та «зоб», що вимагає проведення тиреоїдектомії у групі семаглутиду 1,0 мг.
- Під час випробування зміни середніх рівнів кальцитоніну були мінімальними і були подібними у 3 групах лікування. Клінічно значущих змін середніх та індивідуальних рівнів кальцитоніну протягом періоду лікування в межах та між групами лікування не спостерігалось.

- Порушення функції нирок:

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

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

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

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

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

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

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

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

спостерігалася дозозалежна втрата маси тіла від початкового рівня до показника на День 57 – до -7,0 кг у пацієнтів європеїдної раси та до -5,1 кг у пацієнтів-японців. Виявилось, що після припинення лікування маса тіла у пацієнтів відновилося.

21. Результати безпеки

- Профіль безпеки і переносимості, що спостерігався у пацієнтів-японців та у пацієнтів європеїдної раси, був схожим, причому проблеми з безпеки виявлені не були.
- Протягом дослідження не зареєстровано випадків смерті, тяжких небажаних явищ або особливо важливих з медичної точки зору випадків.
- Протягом дослідження загалом 77 пацієнтів повідомили про 299 небажаних явищ. Про небажані явища, що виникли внаслідок лікування (НЯВЛ) (292), повідомили 88,1% та 81,0% пацієнтів європеїдної раси і пацієнтів-японців відповідно, причому більшість явищ (86% та 71,7% у пацієнтів європеїдної раси та у пацієнтів-японців відповідно) були легкого ступеня тяжкості.
- Серед 292 НЯВЛ 208 (67,9%) випадків дослідники оцінили як можливо або вірогідно пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату. Найчастішими НЯВЛ, що повідомлялися як можливо або вірогідно пов'язані з досліджуваним препаратом, були порушення з боку шлунково-кишкового тракту (які виникали у 52,4% та 40,5% пацієнтів європеїдної раси і пацієнтів-японців) (здебільшого нудота, діарея, блювання і диспепсія) та знижений апетит (про що повідомляли 45,2% та 42,9% пацієнтів європеїдної раси і пацієнтів-японців). Крім того, часто повідомлялося про НЯВЛ головного болю (26,2% та 21,4% пацієнтів європеїдної раси і пацієнтів-японців) та втоми (14,3% та 11,9% пацієнтів європеїдної раси і пацієнтів-японців).
- П'ять пацієнтів припинили брати участь у дослідженні через виникнення у них небажаних явищ (усі вони приймали семаглотид): три випадки кардіологічних явищ (подовження PR-інтервалу або часті епізоди ектопічної активності шлуночків; 1 випадок серед пацієнтів європеїдної раси та 2 випадки у японських пацієнтів), 1 випадок відчуття тривожності (японський

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

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(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**

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

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

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

18. Статистичні методи

Визначення розміру вибірки.

Розмір вибірки у цьому випробуванні не базувався на формальному статистичному розрахунку.

Визначення вибірок для аналізу.

Були визначені такі вибірки для аналізу:

- вибірка для повного аналізу даних:
 - складалася з усіх пацієнтів, яких було рандомізовано і які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Ці пацієнти були включені в оцінку "як такі, що отримали лікування";
- вибірка для аналізу щодо безпеки:
 - включала всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Пацієнти вибірки для аналізу щодо безпеки були включені в оцінку "як такі, що отримали лікування".

Опис статистичного аналізу.

- **Первинна кінцева точка.**
 - $AUC_{0-168\text{год.},\text{sema},\text{SS}}$ визначалася з кривої залежності концентрації від часу протягом періоду застосування препарату (0-168 год.) у рівноважному стані за допомогою лінійного методу трапецій за даними зареєстрованих концентрацій у фактичні точки часу.
 $AUC_{0-168\text{год.},\text{sema},\text{SS}}$ аналізували на лінійній нормальній моделі з використанням логарифмованих показників. В якості фіксованих чинників модель включала расу, групу лікування і взаємозв'язок між расою і категорією групи лікування.
- **Ключова вторинна кінцева точка ФК.**
 - $C_{\text{max},\text{sema},\text{SS}}$ отримували як максимум усіх валідних концентрацій семаглутиду, зареєстрованих протягом періоду 168 годин після застосування препарату, у рівноважному стані. $C_{\text{max},\text{sema},\text{SS}}$ аналізували на тій же моделі, що й первинну кінцеву точку.
- **Ключова вторинна кінцева точка ФД.**
 - Кінцеву точку ФД аналізували окремо на змішаній моделі повторних вимірювань, де всі показники вимірювання після початкового рівня, які отримували під час усіх запланованих візитів, використовували в якості залежних змінних, а номер візиту, категорію групи лікування (семаглутид 0,5 мг, семаглутид 1,0 мг або плацебо), расу і взаємозв'язок між расою і категорією групи лікування передбачалося включити в якості фіксованих чинників, а початковий показник – в якості коваріати. Крім того, передбачалося включити умови взаємодії між категорією візиту і категорією групи лікування, категорією візиту і расою, категорією візиту і расою з категорією групи лікування і між категорією візиту і початковим показником. Для вимірювань показників в межах даних кожного окремого пацієнта передбачалося застосувати неструктуровану коваріаційну матрицю.
- **Ключова вторинна кінцева точка щодо безпеки.**
 - Кінцеву точку щодо безпеки оцінювали шляхом описової статистики.

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

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

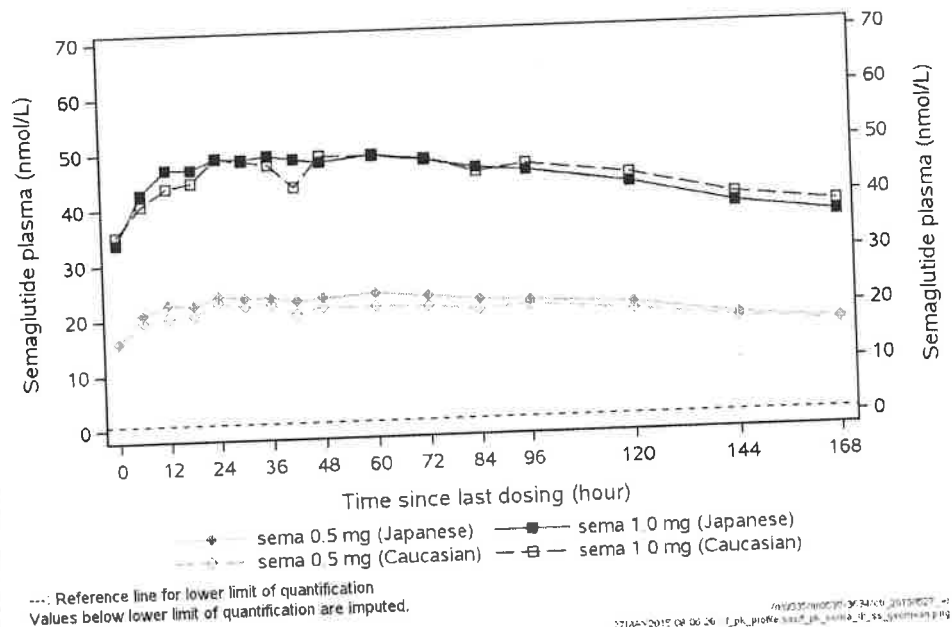
20. Результати ефективності

РЕЗУЛЬТАТИ ЗА ДАНИМИ ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ТА ФАРМАКОДИНАМІКИ

Первинна кінцева точка.

AUC_{0-168год,sema,SS}

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



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

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

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

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	Оземпік/Ozempic
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 <input type="checkbox"/> Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє, відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Одноцентрове у паралельних групах рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване з багатьма дозами випробування для вивчення ефектів дії семаглутиду на функціонування β -клітин у пацієнтів з діабетом 2-го типу (Д2Т).
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку: 11 серпня 2014 року Дата завершення: 11 травня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	До участі у дослідженні та до рандомізації планувалося залучити разом 74 пацієнтів з Д2Т. Очікувалося, що з них завершать випробування принаймні 64 пацієнти (тобто по 32 у кожній групі лікування). До контрольної групи планувалося залучити разом 12

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

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

	<p>стандартизованими прийомами їжі у пацієнтів з Д2Т.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Концентрація С-пептиду перед та після в/в ін'єкції 5 г аргініну протягом 30 сек. в ході тесту стимуляції аргініном у пацієнтів з Д2Т. • Концентрація С-пептиду перед, протягом та після в/в інфузії з поступовим підвищенням дози глюкози в ході тесту покрової інфузії глюкози у пацієнтів з Д2Т та у здорових пацієнтів. Фармакокінетична оцінка. • Концентрація семаглутиду в плазмі крові.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища (НЯ) від початку випробування до завершального обстеження (5 тижнів після останнього застосування досліджуваного препарату). • Епізоди гіпоглікемії від початку випробування до завершального обстеження (5 тижнів після останнього застосування досліджуваного препарату).
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Визначення розміру вибірки пацієнтів з Д2Т.</p> <p>Виходячи з різниці лікувань, що була визначена у попередньому випробуванні, проведеному компанією "Ново Нордіск А/С" (випробування NN2211-1332) і присвяченому вивченню ефектів дії лікування на першу і другу фазу секреції інсуліну, дані щодо 32 пацієнтів кожної групи лікування, які завершили дослідження, були застосовані для розрахунків, щоб отримати сукупну статистичну потужність на рівні 80,6% для обох первинних складових кінцевих точок. Із припущенням, що частота виходу з дослідження становила 13-15%, планом передбачалося залучити до участі у випробуванні 74 пацієнтів (по 37 до кожної групи лікування).</p> <p>Визначення розміру вибірки популяції здорових пацієнтів.</p> <p>Виходячи з коефіцієнту варіації, що був визначений у попередньому випробуванні, проведеному компанією "Ново Нордіск А/С" (випробування NN2211-1332) і присвяченому вивченню відгуку β-клітин на покровою інфузію глюкози із залученням здорових пацієнтів в якості контрольної групи, дані щодо 10 пацієнтів, які завершили дослідження, вважали придатними для оцінки кінцевих точок, пов'язаних з відгуком β-клітин. Із припущенням, що частота виходу з дослідження становить 13-15%, планом передбачалося залучити до участі у випробуванні 12 здорових пацієнтів.</p> <p>Визначення вибірки для аналізу.</p> <p>Були визначені такі вибірки для аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> - вибірка для повного аналізу даних: складалася з усіх пацієнтів, яких було рандомізовано і які отримали принаймні одну дозу препарату випробування; - вибірка для аналізу щодо безпеки: включала всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. <p>Здорові пацієнти не були включені ані до вибірки для повного аналізу, ані до вибірки для аналізу щодо безпеки.</p> <p>Опис статистичного аналізу.</p> <p>Первинна кінцева точка.</p> <p>Зміна $AUC_{0-10, хв.}$ та $AUC_{10-120, хв.}$ першої та другої фази секреції інсуліну з початку до показника наприкінці лікування. Показники</p>

AUC були отримані з кривих залежності концентрації інсуліну від часу і розраховані за допомогою методів без моделі із застосуванням лінійного методу трапецій за даними зареєстрованих концентрацій у фактичні точки часу.

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

Ключові вторинні кінцеві точки.

- Зміни $AUC_{0-10\text{хв}}$, ISR (скор. від англ. "Insulin Secretion Rate" – швидкість секреції інсуліну) та $AUC_{10-120\text{хв}}$ від початку до показника наприкінці лікування, швидкості секреції інсуліну (ISR) першої і другої фази (що вивчалася в ході в/в тесту на переносимість глюкози). Показники AUC були отримані, проаналізовані та представлені таким же чином, що й у випадку первинних кінцевих точок. Показник ISR був отриманий з профілю концентрації С-пептиду.
 - Зміна $AUC_{0-24\text{год}}$ для глікемічних параметрів (що вивчалася в ході тесту стимулювання прийомом їжі) від початку до показника наприкінці лікування. Показники AUC були отримані з відповідних кривих залежності концентрації від часу і розраховані некомпартментним аналізом без моделей із застосуванням лінійного методу трапецій за даними зареєстрованих концентрацій та фактичними точками часу. Ці кінцеві точки були проаналізовані та представлені таким же чином, що й первинні кінцеві точки.
 - Зміна $AUC_{0-10\text{хв}}$ для ISR (що вивчалася в ході тесту стимуляції аргініном) від початку до показника наприкінці лікування. Показник AUC був отриманий, проаналізований і представлений таким же чином, що й первинна кінцева точка.
 - Зміна $AUC_{5-12\text{ммоль,ISR}}$ (що вивчалася в ході тесту покрокової інфузії глюкози) від початку до показника наприкінці лікування. Показник AUC був отриманий з кривої залежності ISR від концентрації глюкози для рівнів глюкози від 5 до 12 ммоль/л (90-216 мг/дл) некомпартментним аналізом без моделей із застосуванням лінійного методу трапецій за зареєстрованими показниками. Кінцева точка була проаналізована і представлена у такому ж вигляді, що й первинна кінцева точка.
 - Зміна нахилу кривої залежності ISR від концентрації глюкози (що вивчалася в ході тесту покрокової інфузії глюкози) від початку до показника наприкінці лікування. Нахил визначали для кожного окремого профілю пацієнта із розрахунком за допомогою простої регресійної моделі за логарифмами даних. Кінцева точка була проаналізована і представлена у такому ж вигляді, що й первинна кінцева точка.
- Інші вторинні кінцеві точки.
- Порівняння $AUC_{5-12\text{ммоль,ISR}}$ та нахилу кривої залежності ISR від концентрації глюкози (що вивчалася в ході тесту покрокової інфузії глюкози) у пацієнтів з Д2Т та у здорових пацієнтів

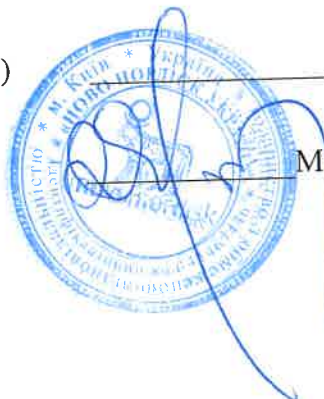
	<p>оцінювали шляхом описової статистики. Показник AUC отримували з кривої залежності ISR від концентрації глюкози при рівнях глюкози від 5 до 12 ммоль/л (90-216 мг/дл) некомпартментним аналізом без моделей із застосуванням лінійного методу трапецій за зареєстрованими показниками.</p> <ul style="list-style-type: none"> • НЯ, що виникали внаслідок лікування, викладалися описовим чином. • Епізоди гіпоглікемії, що виникали внаслідок лікування, викладалися описовим чином.
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Із загалу 75 рандомізованих пацієнтів з Д2Т всі були білими і 51 – чоловічої статі. Середній вік становив 56 років, середня маса тіла – 91,6 кг, середній ІМТ – 29,6 кг/м², а середній показник HbA_{1c} – 7,3%.</p> <p>Із загалу 12 здорових пацієнтів усі були білими і 8 – чоловічої статі. Середній вік становив 43 роки, середня маса тіла – 81,9 кг, а середній ІМТ – 26,8 кг/м².</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Більшість результатів статистичного аналізу, пов'язаного з кінцевими точками ФД, представлена у вигляді розрахованих співвідношень показників по групах лікування (англ. "Estimated Treatment Ratios", скор. "ETR"). Показники ETR відображають середню індуковану семаглютидом зміну і середню індуковану плацебо зміну від початку до показника наприкінці лікування (наприклад показнику AUC).</p> <p>Первинні кінцеві точки.</p> <p>Секреція інсуліну за результатами вимірювання в/в тестом на переносимість глюкози посилювалася як у першій, так і в другій фазі секреції інсуліну у пацієнтів з Д2Т після лікування семаглютидом у порівнянні з показниками, отриманими після прийому плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-10хв.,інсулін} ETR (95% ДІ): 3,02 (2,53; 3,60); - AUC_{10-120хв.,інсулін} ETR (95% ДІ): 2,10 (1,86; 2,37). <p>Ключові вторинні кінцеві точки.</p> <p>Показник ISR за результатами вимірювання в/в тестом на переносимість глюкози збільшувався як у першій, так і в другій фазі секреції інсуліну у пацієнтів з Д2Т після лікування семаглютидом у порівнянні з показниками, отриманими після прийому плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-10хв.,ISR}; ETR: 2,93 (2,50; 3,43)^{95% ДІ}; - AUC_{10-120хв.,ISR}; ETR: 1,75 (1,60; 1,91)^{95% ДІ}. <p>Рівні глюкози і глюкагону у пацієнтів з Д2Т за результатами вимірювання тестом стимуляції прийомом їжі (тривалістю 24 години) знижувалися, а рівні С-пептиду зростали після лікування семаглютидом у порівнянні з показниками, отриманими після прийому плацебо. Суттєвої зміни параметрів інсуліну не спостерігалось.</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-24год.,глюкоза}; ETR: 0,78 (0,74; 0,82)^{95% ДІ}; - AUC_{0-24год.,інсулін}; ETR: 1,01 (0,93; 1,10)^{95% ДІ}; - AUC_{0-24год.,С-пептид}; ETR: 1,05 (1,00; 1,10)^{95% ДІ}; - AUC_{0-24год.,глюкагон}; ETR: 0,88 (0,83; 0,93)^{95% ДІ}. <p>Показник ISR у пацієнтів з Д2Т за результатами вимірювання тестом стимуляції аргініном збільшувався після лікування семаглютидом у порівнянні з прийомом плацебо:</p>

	<p>- $AUC_{0-10\text{хв.}, \text{ISR}}$; ETR: 1,69 (1,49; 1,92)_{95%} ДІ.</p> <p>Як показник ISR, так і нахил кривої залежності ISR від концентрації глюкози у пацієнтів з Д2Т за результатами вимірювання тестом покрової інфузії глюкози збільшувалися після лікування семаглутидом у порівнянні з прийомом плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $AUC_{5-12\text{ммоль/л}, \text{ISR}}$; ETR: 2,45 ([2,16; 2,77]_{95%} ДІ; - нахил кривої ISR від концентрації глюкози; ETR: 2,78 (2,44; 3,16)_{95%} ДІ. <p>Інші вторинні кінцеві точки.</p> <p>Середні показники ISR, нахилу кривої залежності ISR від концентрації глюкози, кліренсу глюкагону та інсуліну у пацієнтів з Д2Т, які отримували семаглутид, за результатами вимірювання тестом покрової інфузії глюкози були ближчими до показників здорових пацієнтів, ніж у пацієнтів з Д2Т, які отримували плацебо:</p> <ul style="list-style-type: none"> • середнє геометричне (КВ) для $AUC_{5-12\text{ммоль/л}, \text{ISR}}$ (пмоль/кг): <ul style="list-style-type: none"> - здорові пацієнти: 45,72 (31,0); - пацієнти, які отримували семаглутид: 43,89 (44,6); - пацієнти, які отримували плацебо: 19,48 (43,3); • середнє геометричне (КВ) для нахилу кривої залежності ISR від концентрації глюкози [$\text{пмоль} \times \text{л} / (\text{хв.} \times \text{ммоль} \times \text{кг})$]: <ul style="list-style-type: none"> - здорові пацієнти: 1,42 (35,8); - пацієнти, які отримували семаглутид: 1,33 (53,7); - пацієнти, які отримували плацебо: 0,56 (41,2). <p>Згідно з показниками "у кориті", концентрація семаглутиду збільшувалася дозозалежним чином, що узгоджувалося з планом випробування підвищення дози. Всі параметри ФК були такими, як очікувалося.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Нових проблем, пов'язаних з безпекою лікування семаглутидом, не виявлено. • Загалом було зареєстровано три серйозні небажані явища у двох пацієнтів, які отримували семаглутид. Один з цих випадків був дорожньою аварією пішохода з летальним кінцем. Всі серйозні небажані явища, за оцінкою дослідника, були визнані як навряд чи пов'язані з досліджуваним препаратом. • Загалом два пацієнти припинили брати участь у випробуванні через небажані явища; один пацієнт був вилучений з дослідження через виникнення двох не спричинених цим лікуванням небажаних явищ перед рандомізацією, а один пацієнт покинув дослідження через серйозне небажане явище з летальним кінцем, яке описане вище. • Разом 119 НЯ було зареєстровано у 49 (65%) пацієнтів. В групі прийому семаглутиду 79 явищ були зареєстровані у 28 пацієнтів (76%), а в групі плацебо було зареєстровано 40 явищ у 21 пацієнта (55%). • Більш високий показник кількості явищ у пацієнтів групи прийому семаглутиду є переважно наслідком більшої кількості явищ з боку шлунково-кишкового тракту, зареєстрованої на одного пацієнта протягом періоду лікування. Найчастіше виникали такі явища: <ul style="list-style-type: none"> - "нудота": 18,9% та 5,3% у пацієнтів, які отримували семаглутид і плацебо, відповідно; - "блювання": 16,2% та 5,3% у пацієнтів, які отримували

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

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

Додаток 30

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

ЗВІТ про клінічне випробування

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

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	Загалом було обстежено 65 суб'єктів дослідження; з яких 44 суб'єктам дослідження вводили підшкірно семаглутид. З цих пацієнтів 1 пацієнт був виключеним дослідником, а 1 пацієнт забрав свою згоду. Отже, випробування завершили 42 особи.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дослідити вплив після одноразової підшкірної ін'єкції семаглутиду у пацієнтів з легким, помірним або важким порушенням функції печінки порівняно з суб'єктами дослідження з нормальною функцією печінки <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дослідити інші фармакокінетичні властивості після одноразової підшкірної ін'єкції семаглутиду у пацієнтів з легким, помірним або важким порушенням функції печінки порівняно з суб'єктами дослідження з нормальною функцією печінки - Оцінити безпеку та переносимість після одноразової підшкірної ін'єкції семаглутиду у осіб із легким, помірним або важким порушенням функції печінки та у осіб із нормальною функцією печінки
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите, багатоцентрове, однодозове дослідження з паралельними групами, що вивчало фармакокінетику, безпеку та переносимість семаглутиду у чотирьох груп суб'єктів дослідження з легкою, помірною чи важкою печінковою недостатністю або з нормальною функцією печінки. Класифікація порушень функції печінки для осіб із порушеннями функції печінки проводилась згідно з класифікацією порушеної функції печінки за Чайлдом-П'ю згідно з рекомендаціями, наданими ЕМА та FDA. Графік візитів дослідження розпочинався зі скринінгового візиту (візит 1) для оцінки придатності пацієнта для участі у дослідженні, який відбувся за 2–28 днів до дня дозування під час візиту 2 (день 1). Під час візиту дозування (візит 2) суб'єкти дослідження мали знаходитись у клініці на місці з дня -1 (попередня доза) протягом 1-го дня (дозування) та протягом мінімум 5 днів після дозування (120 годин після дози). Амбулаторні візити відбувались у 7, 8, 15, 22 та 29 дні; контрольний візит був здійснений на 36 день. Зразки для біоаналізу семаглутиду відбирали під час усіх візитів від візиту попередньої дози до візиту подальшого спостереження. Загальна розрахункова тривалість випробування становила 39-65 днів залежно від графіку індивідуального відвідування.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Ключові критерії включення</p> <ul style="list-style-type: none"> - Чоловік чи жінка, вік ≥ 18 років на момент підписання інформованої згоди - Індекс маси тіла (ІМТ) 18,5-40,0 кг/м² (обидва включно) <p>Критерії включення лише для осіб з порушеннями функції печінки (легкий, помірний та важкий ступінь):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Діагноз цирозу внаслідок паренхіматозної хвороби печінки, класифікований як ступінь А, В або С за шкалою Чайлда-П'ю за оцінкою дослідника, який підтверджений та задокументований історією хвороби, фізичним обстеженням та принаймні одним із

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

функцією у співвідношенні 2:1:1:1 у порівнянні з кожною з інших печінкових груп.

Визначення популяції для аналізу

Популяція для аналізу безпеки (ПАБ) включала усіх суб'єктів дослідження, які зазнали однієї дози випробуваного препарату.

Популяція повного аналізу (ППА) включала усіх суб'єктів дослідження, які піддавались одній дозі випробуваного препарату. У виняткових випадках суб'єкти дослідження повинні були бути виключені з популяції повного аналізу. У таких випадках виключення мало бути обґрунтованим та задокументованим. Аналіз кінцевих точок ФК базувався на популяції повного аналізу. Аналіз кінцевих точок безпеки базувався на популяції для аналізу безпеки.

Первинна кінцева точка

- $AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}}$, площа під кривою залежності концентрація-час семаглутиду в плазмі від часу 0 до нескінченності після одноразового застосування семаглутиду

Вторинні кінцеві точки

Підтримуюча вторинна фармакокінетична кінцева точка

- $C_{\text{макс, сема СВ}}$, максимальна спостережувана концентрація семаглутиду в плазмі після одноразового застосування семаглутиду

- $t_{\text{макс, сема СВ}}$, час до максимальної спостережуваної концентрації семаглутиду в плазмі після одноразового введення семаглутиду

- $t_{1/2, \text{сема СВ}}$, кінцевий період напіввиведення семаглутиду після одноразової дози семаглутиду

- $f_{\text{нсема}}$, фракція незв'язаного семаглутиду (оцінюється на плазмі попередньої дози, взятої під час візиту 2)

Підтримуючі кінцеві точки безпеки та переносимості

Оцінки від вихідного рівня (візит 2, день 1) до подальшого спостереження (до 5 тижнів після одноразового введення семаглутиду):

- Кількість небажаних явищ, що виникають при лікуванні (НЯВЛ)

- Кількість епізодів гіпоглікемії

Статистичний аналіз первинної кінцевої точки

Первинна кінцева точка була отримана як сума площі під кривою від 0 до останнього вимірюваного спостереження та площі під кривою від останнього вимірюваного спостереження до нескінченності. Перша площа була отримана із застосуванням стандартних некомпонентних методів з використанням лінійного трапецієподібного методу на спостережуваних концентраціях з використанням фактичних часових точок. Остання площа була оцінена з використанням розрахункового періоду напіввиведення та прогнозованої концентрації на останньому кількісно вимірюваному спостереженні. Первинну кінцеву точку порівнювали між трьома групами пацієнтів з печінковою недостатністю (легка, помірна та важка) та групою з нормальною функцією печінки. Порівняння між групами проводили з використанням лінійної нормальної моделі з логарифмічно перетвореною $AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}}$ в якості залежної змінної, $\log(\text{вагою})$ та віком як безперервними коваріатами та статтю та групою функцій печінки (чотири рівні) в якості категоріальних факторів. Модель включала дані з усіх трьох груп печінкової недостатності, а також групи з нормальною печінковою функцією і допускала різні варіації в кожній з цих чотирьох груп. Розрахункові відмінності в логарифмічно

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

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

Подальші дослідницькі аналізи зв'язку між $AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}}$ та альбуміном (сироваткою) проводили із застосуванням регресійного методу, що включає альбумін (сироватку) як безперервну коваріату. Попередньо визначеним підходом для цього було використання моделі лінійної регресії з логарифмічно перетвореною $AUC_{0-\infty, \text{сема СВ}}$ як залежною змінною та $\log(\text{альбуміном(сироватка)})$ як незалежною змінною. Крім того, модель включала стать як категоріальну пояснювальну змінну та $\log(\text{вагу})$ та вік як безперервні пояснювальні змінні. Були представлені оцінки всіх коефіцієнтів параметрів у моделі разом із двостороннім 95% ДІ. Було вивчено відповідність моделі, і нелінійний підхід не був необхідним. Модель була доповнена діаграмою розсіювання спостережуваних значень порівняно з альбуміном (сироватка). Подібний підхід також застосовувався для загального білірубіну (сироватка) та пролонгації протромбінового часу (плазма). Після отриманих результатів було вирішено додати його перед логарифмічним перетворенням для подовження протромбінового часу (плазма), оскільки цей параметр може стати трохи негативним. Крім того, також була проаналізована модель, що включає всі три параметри.

Статистичний аналіз допоміжних вторинних фармакокінетичних кінцевих точок

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

Статистичне представлення вторинних кінцевих точок безпеки

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

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

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

Пацієнти отримували плацебо моксифлоксацину як перед початком, так і наприкінці лікування семаглютидом;

- група 2А: лікування "плацебо семаглютиду + моксифлоксацин/плацебо моксифлоксацину". Пацієнти отримували моксифлоксацин перед початком прийому плацебо семаглютиду, а плацебо моксифлоксацину – наприкінці прийому плацебо семаглютиду;
- група 2В: лікування "плацебо семаглютиду + плацебо моксифлоксацину/моксифлоксацин". Пацієнти отримували плацебо моксифлоксацину перед початком прийому плацебо семаглютиду, а моксифлоксацин – наприкінці прийому плацебо семаглютиду.

Період випробування включав 13 візитів до центру проведення випробування. Після скринінгу (Візит 1) пацієнтів під час Візиту 2 рандомізували, після чого протягом 72 годин знімали ЕКГ-показники; початкові показники за 48 годин в Дні 1-2 та показники за 24 години в Дні 3-4 після застосування моксифлоксацину/плацебо моксифлоксацину. Після оцінки чутливості кількісного визначення розпочиналося застосування семаглютиду/плацебо семаглютиду 0,25 мг один раз на тиждень. Підвищення дози до 0,5, 1,0 та 1,5 мг один раз на тиждень здійснювали під час відвідування пацієнтами центру випробування через 4 тижні лікування із застосуванням кожного рівня дози (Візити 4, 6 та 8 відповідно). Після четвертого дозування (рівноважний стан) рівнями дози 0,5, 1,0 та 1,5 мг (Візити 5, 7 та 11 відповідно) знімали ЕКГ-показники за 48 годин. Після останнього зняття ЕКГ-показників за 48 годин при застосуванні дози семаглютиду 1,5 мг здійснювали другий тест визначення чутливості аналізу, тобто знімали ЕКГ-показники за 24 години під впливом моксифлоксацину/плацебо моксифлоксацину (Візит 11, День 3).

Завершальний візит здійснювався через 5-7 тижнів після останнього застосування семаглютиду (Візит 13). Загальна тривалість випробування від скринінгу до завершального візиту у кожного окремого пацієнта становила від 22 до 27 тижнів. Оцінка QT базувалася на ЕКГ-показниках за 48 годин періоду спостереження (та періоду спостереження протягом 24 годин після застосування моксифлоксацину). ЕКГ-показники та відбір крові на визначення фармакокінетичних (ФК) параметрів семаглютиду та моксифлоксацину здійснювалися в одні й ті ж точки часу протягом періодів спостереження для того, щоб уможливити здійснення аналізу кореляції між концентрацією препарату та QTcI. Така ж схема відбору крові була застосована для вивчення ФК профілю семаглютиду під час Візиту 3 протягом періоду застосування четвертої дози семаглютиду/плацебо семаглютиду 0,25 мг для створення можливості оцінки дозозалежності при всіх дозових рівнях.

12. Основні критерії включення

Ключові критерії включення.

- Здорові особи чоловічої або жіночої статі віком 18-55 років (включно обидві границі діапазону) під час підписання інформованої згоди.

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

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

Вибірка на основі загальної статистичної потужності на рівні 80%, стандартного відхилення 11 мсек та справжньої незареєстрованої різниці між лікуванням семаглутидом і плацебо семаглутиду на рівні 3 мсек вважалася достатньою для оцінки первинної цілі.

Розрахований розмір вибірки вважався достатнім, позаяк очікувалося, що різниця між лікуванням семаглутидом і плацебо семаглутиду становитиме менше 3 мсек. Крім того, при 69 пацієнтах, які завершили випробування, на кожен групу лікування справжня незареєстрована різниця лікування на рівні 2 мсек здатна забезпечити принаймні 90% статистичної потужності випробування.

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

Визначення вибірок аналізу.

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

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

Опис статистичного аналізу.

Первинна кінцева точка.

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

Ключові вторинні кінцеві точки.

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

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

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

▪ Взаємозв'язок між експозицією та відгуком.

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

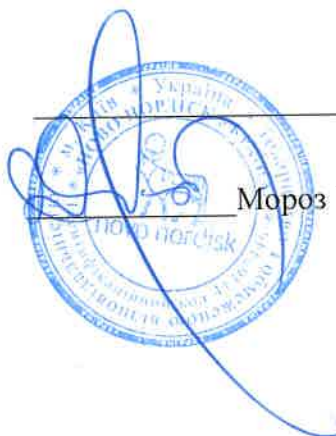
	<p>випадкового ефекту. Для цієї оцінки використовувалися лише вимірювання, отримані в групі прийому семаглютиду (група 1). За допомогою графічного вивчення даних визначалося, чи треба логарифмувати показники концентрації семаглютиду в плазмі крові перед здійсненням аналізу, або варто застосувати інші,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

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

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

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

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

	<p>препарату (Візит 11). Загальна тривалість випробування для кожного окремого пацієнта становила до 17 тижнів. Проведення проміжного аналізу не планувалося.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>До участі у випробуванні залучали здорових осіб чоловічої статі на основі історії захворювання, результатів фізичного обстеження та клінічного лабораторного аналізу під час скринінгу, віком 18 та 55 років, з масою тіла 80-110 кг, з індексом маси тіла 18-27 кг/м² та з рівнем глюкози в плазмі крові натщесерце ≤ 108 мг/дл (6,0 ммоль/л). Виключалися пацієнти, у яких були будь-які захворювання, будь-які інші клінічно важливі з точки зору дослідника порушення або чинники, включаючи порушення функції печінки або нирок, панкреатит в анамнезі, підтверджена або підозрювана алергія до препарату випробування, систолічний артеріальний тиск >140 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск > 90 мм рт. ст., клінічно важливі відхилення показників ЕКГ-обстеження або серйозна втрата крові (> 500 мл) за два місяці до початку застосування препарату. В день застосування препарату пацієнти, які за 48 годин до того виконували енергійні фізичні вправи, вживали алкоголь або напої, що містять метилксантин, не дотрималися режиму натщесерце чи характеризувалися будь-яким станом, що міг би перешкодити оцінці результатів випробування, були виключені з дослідження. В ході випробування пацієнти могли вільно його покинути або бути виведеними з нього через порушення протоколу, супутні захворювання, небажані явища, неконтрольовану гіпоглікемію або будь-які інші клінічно важливі зміни параметрів безпеки.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Використовувалися такі препарати випробування:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,8 мг семаглутиду (NNC 0113-0217) у картриджах розчину концентрації 1 мг/мл (картриджі ємністю 1,5 мл, номер серії: VLDP022); - 0,81 мг семаглутиду (NNC 0113-0217) у картриджах розчину концентрації 3 мг/мл (картриджі ємністю 1,5 мл, номер серії: VLDP023); - 0,8 мг семаглутиду (NNC 0113-0217) у картриджах розчину концентрації 10 мг/мл (картриджі ємністю 1,5 мл, номер серії: VLDP024). <p>Препарат вводили одноразовою ін'єкцією під шкіру двома вприскуваннями у підняту складку шкіри на передній поверхні стегна шляхом застосування пристрою НордіПен[®] 15 з голкою НордіФайн[®] калібру 30G.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не є застосовним.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>-</p>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Первинна кінцева точка.

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

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

Первинну кінцеву точку аналізували за допомогою лінійної нормальної моделі із застосуванням періоду лікування (семаглутидом і плацебо) та ознаки пацієнта в якості фіксованих ефектів. Представляли розраховані величини різниці між семаглутидом і плацебо разом з величинами 95% ДІ. В якості додаткового аналізу первинної кінцевої точки розраховували відносну зміну (співвідношення) за період від 5,5 ммоль/л до найнижчого рівня, яку аналізували після логарифмування.

Статистична модель була такою ж, що й описана вище. За цією моделлю різницю між варіантами лікування з 95% ДІ оцінювали у вигляді логарифмів, після чого переводили їх назад у первісний вигляд співвідношень.

Ключові вторинні кінцеві точки.

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

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

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

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

213):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Зазначену вище кінцеву точку характеризували описовим чином.

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

– час виконання тесту на створення стежки;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Кінцеві точки щодо безпеки.

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

Візит 2:

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

Всі кінцеві точки щодо безпеки характеризувалися описовим чином. Жодна формальна статистична гіпотеза не перевірялася. НЯ, що виникло внаслідок лікування, визначалося або як явище, що почало розвиватися після першої експозиції препарату випробування і не пізніше дати завершального візиту обстеження, або як явище, що почало розвиватися перед першою експозицією препарату випробування і ступень тяжкості якого зростав протягом

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

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

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

Ключові вторинні кінцеві точки.

Глюкозон.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Адреналін, норадреналін, кортизол і гормон росту.

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

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

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

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

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

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

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

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

- ETD (семаглутид-плацебо): -70,4 пг/мл (-136,8; -4,1)_{95%ді};
- ETR (семаглутид/плацебо): 0,95 (0,84; 1,07)_{95%ді};
- привертає увагу те, що рівень норадреналіну вздовж всіх показників цільового рівня PG був нижчим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто отримував плацебо;

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

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

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

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

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

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

- ETD (семаглутид-плацебо): -20,9 ng/mL (-47,9; 6,0)_{95%ДІ};
- ETR (семаглутид/плацебо): 0,87 (0,76; 1,00)_{95%ДІ}.

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

- протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до найнижчого рівня: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня гормону росту демонстрували тенденцію до збільшення у пацієнтів, які отримували семаглутид, у порівнянні з тими, хто отримував плацебо. Разом з тим, статистично значуща різниця між варіантами лікування не спостерігалася:

- ETD (семаглутид-плацебо): 1,28 ng/mL (-0,14; 2,70)_{95%ДІ};
- ETR (семаглутид/плацебо): 1,53 (0,90; 2,59)_{95%ДІ};

- протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л: розраховані абсолютні та відносні показники підвищення середнього рівня гормону росту демонстрували тенденцію до зменшення у пацієнтів, які отримували семаглутид, у порівнянні з тими, хто отримував плацебо. Разом з тим, статистично значуща різниця між варіантами лікування не спостерігалася:

- ETD (семаглутид-плацебо): -0,49 ng/mL (-2,05; 1,06)_{95%ДІ};
- ETR (семаглутид/плацебо): 0,75 (0,42; 1,36)_{95%ДІ}.

Показник в балах за шкалою оцінки симптомів гіпоглікемії.

• Розрахований середній показник в балах за шкалою оцінки симптомів гіпоглікемії був порівняним при цільовому рівні PG 5,5 ммоль/л у пацієнтів, які отримували семаглутид, у порівнянні з тими, хто отримував плацебо, тоді як він був на 11-12% нижчим при цільових рівнях PG 3,5 ммоль/л та при найнижчому рівні (цільовий: 2,5 ммоль/л) у пацієнтів, які отримували семаглутид та плацебо. ETR (семаглутид/плацебо):

- 0,99 (0,94; 1,03)_{95%ДІ} (5,5 ммоль/л);
- 0,89 (0,83; 0,95)_{95%ДІ} (3,5 ммоль/л);
- 0,88 (0,79; 0,98)_{95%ДІ} (найнижчий рівень).

• У більшості пацієнтів, незалежно від того лікування, яке вони проходили, не зареєстровано жодного суттєвого збільшення показника в балах за шкалою оцінки симптомів гіпоглікемії протягом періоду зміни рівня PG від цільового рівня 5,5 ммоль/л до 3,5 ммоль/л та найнижчого рівня, тоді як таке збільшення було значним у декількох пацієнтів, що було найбільш помітним при найнижчому рівні PG.

Час від завершення інфузії інсуліну протягом періоду зміни від найнижчого рівня концентрації глюкози в плазмі крові до досягнення рівня 4,0 ммоль/л.

• Розрахований середній час до досягнення рівня PG 4,0 ммоль/л від найнижчого рівня (цільовий: 2,5 ммоль/л) був порівняним у пацієнтів, які отримували семаглутид і плацебо. ETR (семаглутид/плацебо):

- 0,95 (0,89; 1,02)_{95%ДІ}.

• Приблизно 50% пацієнтів, які отримували як семаглутид, так і

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

– 0,86 (0,29; 2,61)_{95%ДІ}.

Інші вторинні кінцеві точки.

C-пептид.

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

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

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

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

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

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

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

Площа під кривою швидкості інфузії глюкози.

• Розрахована середня AUC₀₋₁₂₀ була порівнянною при цільових рівнях PG 5,5 ммоль/л, 3,5 ммоль/л та при найнижчому рівні у пацієнтів, які отримували семаглютид і плацебо. ETD (семаглютид-плацебо):

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

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

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

Усвідомлення наявності гіпоглікемії.

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

Тести на когнітивну функцію.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	<ul style="list-style-type: none"> - "діарея" була зареєстрована у 23,7% пацієнтів, які отримували семаглютид, та у 18,9% пацієнтів, які отримували плацебо; - "блювання" було зареєстроване у 13,2% пацієнтів, які отримували семаглютид, та у 0,0% пацієнтів, які отримували плацебо; - всі НЯ були легкого до помірного ступеня тяжкості; НЯ помірного ступеня тяжкості траплялися частіше у пацієнтів, які отримували семаглютид (36 випадків), ніж у тих, хто отримував плацебо (21 випадок). <ul style="list-style-type: none"> ▪ Епізоди гіпоглікемії (за винятком тих, що були досліджені в умовах гіпоглікемічного клемп-тесту): <ul style="list-style-type: none"> - в ході лікування семаглютидом епізоди гіпоглікемії зареєстровані не були; - 6 епізодів гіпоглікемії були зареєстровані при застосуванні плацебо; 2 з них були задокументовані як симптоматичні, а 4 – як випадки псевдогіпоглікемії.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ При гіпоглікемії лікування пацієнтів з Д2Т семаглютидом у порівнянні з плацебо: <ul style="list-style-type: none"> - не порушувало перебіг підвищення рівня глюкозону; - демонструвало тенденцію до уповільнення підвищення рівнів адреналіну, норадреналіну і кортизолу, але не спричиняло зміни підвищенні рівня гормону росту; - не порушувало перебіг зниження рівня С-пептиду, залежне від вмісту глюкози в плазмі крові; - призводило до такої ж величини AUC_{0-12h}, що свідчить про загальну порівнянну контррегуляцію; - призводило до зменшення показника в балах за шкалою оцінки симптомів гіпоглікемії та ступеня усвідомлення наявності гіпоглікемії; - призводило до практично такого ж послаблення когнітивної функції. ▪ Лікування семаглютидом не впливало негативним чином на здатність видужувати від гіпоглікемії у порівнянні з лікуванням плацебо. ▪ Фармакокінетика семаглютиду була такою, як очіувалося. ▪ Нові проблеми з безпеки або переносимості семаглютиду не спостерігалися.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(підпис)

Мороз Владислав Вадимович
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ

про клінічне випробування

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

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

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

18. Статистичні методи

Визначення розміру вибірки.

При розрахунку розміру вибірки для цього випробування використовувалося припущення статистичної потужності на рівні 80% та рівня значущості 5%. Якщо припустити, що реальна різниця між лікуванням семаглутидом і плацебо становить 500 кДж, а стандартне відхилення даних окремого пацієнта за різницею варіантів лікування – 850 кДж, випробування повинні були завершити 25 пацієнтів. Спираючись на припущення, що частота випадків виходу з випробування становить приблизно 15%, у цьому випробуванні планувалося рандомізувати 30 пацієнтів.

Визначення вибірок для аналізу.

Були визначені такі вибірки:

- вибірка для повного аналізу: всі пацієнти, яких було рандомізовано і які отримали принаймні одну дозу препарату випробування. Пацієнти були включені до оцінки "як такі, що отримали лікування";
 - вибірка для аналізу безпеки: всі пацієнти, які отримали принаймні одну дозу препарату випробування. Пацієнти вибірки для аналізу безпеки були включені до оцінки "як такі, що отримали лікування";
- Опис статистичного аналізу.

Первинна мета.

• Довільне споживання калорій протягом обіду аналізували на лінійній змішаній моделі за первісними показниками результатів. Модель включала групу лікування (семаглутид/плацебо) та період лікування (період 1/період 2) в якості фіксованих ефектів та ознаку пацієнта – в якості випадкового ефекту. З цієї моделі розраховували різницю споживання калорій при лікуванні семаглутидом і плацебо з 95% довірчим інтервалом.

Ключові вторинні кінцеві точки .

- $iAUC_{30-300xв.}/270$ хв., OAS розраховували за допомогою лінійної моделі трапецій за зареєстрованими показаннями у балах із застосуванням фактичних часових точок. Кінцеву точку аналізували таким же чином, що й первинну кінцеву точку, а в якості коваріати у статистичну модель було додано показник, отриманий натщесерце.
- $iAUC_{0-300xв.}$, глюкоза розраховували за допомогою лінійної моделі трапецій за зареєстрованими показаннями у балах із застосуванням фактичних часових точок. Кінцеву точку аналізували за показниками первісного результату таким же чином, що й первинну кінцеву точку, а в якості коваріати до статистичної моделі було додано показник, отриманий натщесерце.
- $AUC_{0-300xв.}$, парацетамол, розраховували стандартними некомпартментними методами за допомогою лінійної моделі трапецій за зареєстрованими показаннями у балах із застосуванням фактичних часових точок. Кінцеву точку логарифмували і аналізували за допомогою моделі, схожої на ту, що була застосована для аналізу первинної кінцевої точки. За цією моделлю розраховували співвідношення показників, отриманих при різних варіантах лікування, з 95% довірчим інтервалом.
- $iAUC_{0-480xв.}$, ТГ розраховували за допомогою лінійної моделі трапецій за зареєстрованими показаннями у балах із застосуванням фактичних часових точок. Кінцеву точку аналізували за первісними

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

20. Результати
ефективності

Первинна кінцева точка.

- Середнє довільне споживання калорій протягом обіду було меншим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо :

- 1255,5 кДж (-1707,1; -803,9)_{95%} ДІ.

Ключові вторинні кінцеві точки.

- Значуща різниця між групами лікування семаглутидом і плацебо з точки зору середнього збільшення показників OAS за даними протягом постпрандіального періоду не продемонстрована:

- розрахована різниця між групами лікування (англ. "Estimated Treatment Difference", скор. "ETD"): 4,8 мм (-1,0; 10,6)_{95%} ДІ.

- Середній приріст рівня глюкози за постпрандіальний період (iAUC_{0-300хв.}, глюкоза) був меншим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо:

- ETD: -1,34 ммоль*год./л (-2,42; -0,27)_{95%} ДІ.

- В цілому, між групами застосування семаглутиду і плацебо не зареєстрована різниця щодо випорожнення шлунку протягом постпрандіального періоду:

- розраховане співвідношення показників, отриманих при різних варіантах лікування (англ. "Estimated treatment ratio", скор. "ETR"), AUC_{0-300хв.}, парацетамол: 0,94 мкг*год./мл (0,88; 1,01)_{95%} ДІ.

- Середній приріст рівня ТГ за постпрандіальний період (iAUC_{0-480хв.}, ТГ) був меншим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо:

- ETD: -4,51 ммоль*год./л (-6,15; -2,87)_{95%} ДІ.

Інші вторинні кінцеві точки.

- Середнє сумарне довільне споживання калорій протягом дня було меншим у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо:

- ETD: -3036,3 кДж (-4208,5; -1864,0)_{95%} ДІ.

- Середні показники OAS натщесерце (перед їжею) були вищими у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо, що свідчило про менший апетит у тих пацієнтів, які отримували семаглутид :

- ETD: 13,4 мм (5,3; 21,6)_{95%} ДІ

- Середня концентрація глюкози натщесерце була меншою у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо:

- ETR: 0,95 (0,91; 0,98)_{95%} ДІ.

- Випорожнення шлунку було затриманим протягом першої години після прийому їжі у пацієнтів, які отримували семаглутид, у порівнянні з тими, хто приймав плацебо:

- ETR, AUC_{0-60хв.}, парацетамол : 0,73 (0,61; 0,87)_{95%} ДІ

- Середня концентрація ТГ натщесерце була меншою у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо:

- ETR: 0,88 (0,80; 0,98)_{95%} ДІ.

- SOEQ показав менший ступень голоду і меншу кількість перекусів, кращий контроль бажання поїсти і меншу приємність від їжі у пацієнтів, які отримували семаглутид, ніж у тих, хто приймав плацебо, наприклад:

- ETD, запитання 7 "Наскільки Ви були голодним?": -27,8 мм

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

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Генеральний Директор



(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

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