



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2387989 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.01
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.07.16
(86)	Europeisk søknadsnr	11166415.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.05.17
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.11.23
(30)	Prioritet	2010.05.19, EP, 10305532 2010.07.13, EP, 10305780 2011.02.10, EP, 11305140
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	SANOFI, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, FR-Frankrike
(72)	Oppfinner	Becker, Reinhard, Dr., c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland Hahn, Annke, Dr., c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland Boderke, Peter, Dr., Bockenheimer Strasse 3, 65824 Schwalbach, DE-Tyskland Fuerst, Christiane, Dr., c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland Mueller, Werner, Dr., c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland Tertsch, Katrin, Dr., c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland Werner, Ulrich, Dr., c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland Loos, Petra, Dr., c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland Schoettle, Isabell, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Langtidsvirkende insulinformuleringer
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2004/064862 , WO-A2-2008/013938 , US-A1- 2004 048 783 US-A1- 2004 235 710 , US-A1- 2009 175 840 SECNİK BOYE KRISTINA ET AL: "Patient-reported outcomes in a trial of exenatide and insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes", HEALTH AND QUALITY OF LIFE OUTCOMES,

BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 4, no. 1, 11 October 2006 (2006-10-11), page 80,
XP021024604, ISSN: 1477-7525, DOI: 10.1186/1477-7525-4-80
HOE 901/2004 STUDY INVESTIGATORS GROUP ED - HOE 901/2004 STUDY
INVESTIGATORS GROUP: "Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH
insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients", SAFETY AND EFFICACY
OF INSULIN GLARGINE (HOE 901) VERSUS NPH INSULIN IN COMBINATION WITH ORAL
TREATMENT IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS,, vol. 20, 2003, pages 545-551, XP002671079,

Beskrivelse

[1] Søknaden omhandler en vannholdig farmasøytisk formulering som inneholder 300 U/ml [ekvimolart til 300 IE av humant insulin] av insulin glargin, og dens bruk.

[2] Insulin glargin er 31^B-32^B-Di-Arg humant insulin, en analog til humant insulin, med en ytterligere substituerings av asparagin i posisjon A21 med glysin.

[3] Lantus® er et insulinprodukt som inneholder insulin glargin som fremskaffer 24 timers grunnleggende insulintilføring etter en subkutan enkeltdoseinjeksjon.

[4] Den glukodynamiske effekten til Lantus® skiller seg ut fra andre for tiden markedsførte insulinprodukter på grunn av en forsinket og forutsigbar absorbering av insulin glargin fra det subkutane injeksjonsstedet som resulterer i en jevn, 24-timers tid-konsentrasjons- og virkningsprofil uten en klar topp. Lantus® ble utviklet for å imøtekomme det medisinske behovet for et langtidsvirkende insulinprodukt som kan administreres som en enkel daglig injeksjon for å gi normal eller tilnærmet normal blodglukosekontroll med en grunnleggende insulinprofil som er så jevn som mulig over en 24-timers periode. Et slikt preparat fremskaffer god kontroll over blodglukose hele dagen, samtidig som det minimerer tendensen til å skape hypoglykemi som observeres med andre insulinpreparater med en mer tydelig «topp»-effekt.

[5] Et betydelig antall pasienter, spesielt de med økt insulinresistens på grunn av fedme, bruker store doser til å kontrollere blodglukose. For eksempel, en dose på 100 U krever injeksjon av 1 ml Lantus® U100, som kan meddele noe ubehag; hver ml Lantus® U100 inneholder 100 U (3,6378 mg) insulin glargin. For å redusere injeksjonsvolumet har en formulering som inneholder 300 U insulin glargin per ml blitt utviklet. De kliniske studiene beskrevet her ble utført med en insulin glargin U300 formulering; hver ml insulin glargin U300 inneholder 300 U (10,9134 mg) insulin glargin. Denne formuleringen vil gjøre det mulig for pasienter å injisere det samme antallet enheter med insulin glargin med en tredjedel av injeksjonsvolumet.

[6] Begge insulin glargin formuleringene, U100 og U300, antas å fremskaffe den samme insulineksponeringen og den samme effektiviteten, dvs. tidsprofiler.

DETALJERT BESKRIVELSE

[7] Eksponering og aktivitet til insulin glargin U300, testmedikamentet (T), testes på ikke-diabetiske friske kasuser med bruk av euglykemiske klemmer for ekvivalens i eksponering og aktivisering til Lantus U100, det godkjente referanseproduktet (R). For å ta den lange virkningsvarigheten til insulin glargin etter subkutan administrering med i beregningen, velges 30 timer. Eksponering evalueres fra tidsprofilene til insulin glargin konsentrasjonen etter subkutan administrering, mens aktiviteten samtidig evalueres ved glukosebruk per enhet insulin.

- [8] Et replikatdesign tillater et begrenset antall kasuser for evaluering av bioekvivalensen og variabiliteten som anbefalt av FDA retningslinjen "Guidance for Industry, Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence".
- [9] Den respektive kliniske studien forventes å etablere ekvivalens i eksponering og aktivitet.
- [10] En dose på 0,4 U/kg velges for denne studien; den tilsvarer gjennomsnittlig basal insulindose hos pasienter. Hos ikke-diabetiske friske kasuser produserer denne dosen en betydelig økning i plasma insulin konsentrasjon og en varig glukosesenkende effekt som kan kvantifiseres i et oppsett med euglykemiske klemmer.
- [11] Replikatdesignet foretrekkes i retningslinjer som krever to replikat-enhetsdose injeksjoner av begge IP (R: Lantus® U100, T: insulin glargin U300) i forhåndsbestemte fireveis overkrysningssekvenser (RTTR eller TRRT) som fordelt i randomiseringsplanen. Dette utføres i Perioder (P) 1-4 ved fire forskjellige dager. Som et resultat mottok hvert kasus to replikat-enhetsdoser subkutan på 0,4 U/kg Lantus® U100 (R) og insulin glargin U300 (T), hvor det skiftes mellom to motsatte sider av det periumbale området.
- [12] En utvaskingsperiode på 4 til 18 dager separerer hver doseringsdag. Lengden på utvaskingsperioden varierer individuelt og tillater både deltageren og etterforskeren å tilpasse etter deres behov. Av erfaring omfatter 4 dager en minimumsperiode for gjenoppbygging, som muliggjør 1 klemme per uke for en deltager, mens 18 dager representerer en pause på 3 uker mellom klemmedager, som tillater kasusene mer frihet til å utføre ikke-studie relaterte obligasjoner.
- [13] Før hvert euglykemiske klemmebesøk, ved SCR (screening besøk), screenes kasusene for kvalifisering, og ved EOS (end-of-study) besøket må kasusene komme for en siste undersøkelse for å forsikre om vanlig helsestatus. Screening og P1 er ikke separert med mer enn 21 dager, mens EOS besøk ikke skjer før tidligst den samme ukedagen som Dag 1 av P4 den foregående uken, dvs. etter ytterligere 4 dager, og ikke senere enn fjorten dager etter Dag 2 av P4, dvs. etter ytterligere 14 dager.
- [14] Dette har vært en enhetsdosestudie med totalt 4 replikat-administreringer. Effekten av IPene varte i omtrent 24 timer, som er grunnen til at kasusene ble værende på instituttet i 2 dager. Kasusene ble eksponert for behandling 4 ganger.
- [15] Hovedmålet med studien er å evaluere den gjennomsnittlige bioekvivalensen (ABE, average bioequivalence) for Lantus® U100 (kommersiell formulering) og insulin glargin U300 i biotilgjengelighet (eksponering) og bioeffektivitet (aktivitet) ved å bruke euglykemisk klemmeteknikk.
- [16] Et sekundært mål med studien er å evaluere tryggheten og toleransen til insulin glargin U300.

[17] Som nevnt over forventes begge insulin glargin formuleringene, U100 og U300, å fremskaffe den samme insulineksponeeringen og den samme effektiviteten. Likevel, viser det seg overraskende at insulin eksponering og effektivitet ikke er den samme. Insulin glargin U100 og insulin glargin U300 er ikke ekvivalente i biotilgjengelighet (eksponering) og bio-effektivitet (aktivitet). Eksponering og aktivitet etter administrering av insulin glargin U300 var omtrent 40 % mindre sammenlignet med eksponeringen og aktiviteten etter administreringen av den samme mengden (0,4 U/kg) fra insulin glargin U100.

[18] Insulin glargin U300 viste likevel en flatere PK (eksponering) og PD (aktivitet) profil enn insulin glargin U100, som er ønsket for en basal insulin. Disse overraskende og uventede forskjellene i eksponering og aktivitet mellom insulin glargin U100 og insulin glargin U300 formuleringer etter de samme subkutane dosene til friske kasuser vises effektivt i figurene under. Det bemerkes at blodglukosen samtidig var konstant.

[19] Den blodglukosesenkende effekten til insulin glargin var i tillegg evaluert i friske, normalt glykemiske harehunder. Med økende insulin glargin konsentrasjon økte den gjennomsnittlige virkningstiden fra 6,8 t (U100) til 7,69 t (U300), respektivt. Ved å øke glargin konsentrasjonen fra 100 til 300 U/ml forandres den blodglukosesenkende virketidsprofilen mot en flatere og forlenget virkning hos hunden. Den gjeldende dataen hos hunder er forenelig med data hos mennesker som viser at høyere medisinkonsentrasjoner av insulin glargin korrelerer positivt med virkningsprofil og lengre virkningstid.

[20] I tillegg, presipitatene av insulin glargin formuleringer som har konsentrasjoner på 100 U/ml, 300 U/ml, 500 U/ml, 700 U/ml og 1000 U/ml er undersøkt ved mikroskopi. Disse undersøkelsene avslørte forskjeller i presipiteringskarakteristikker, som fører til betydelig større partikler med økt konsentrasjon.

[21] Videre, innvirkningen av den høye konsentrasjonen med insulin glargin formuleringer med tanke på oppløselighetsegenskapene undersøkes ved å bruke et in-vitro test-system. For å gjøre dette utføres presipiteringsstudier ved å bruke en fosfatbuffer med en pH på 7,4, som simulerer in-vivo forhold.

[22] Supernatanten til det presipiterte insulinet undersøkes ved å bruke HPLC teknikk for å fastsette insulin glargin innholdet.

[23] WO2008/013938 A2 fremlegger en vannholdig farmasøytisk formulering som inneholder insulin glargin i en konsentrasjon på 684 U/ml.

[24] US 2004048783 fremlegger insulin glargin formuleringer 100 U/ml.

[25] Selv om andre høyere konsentrerte formuleringer med insulin glargin er effektive, som vises i detalj i denne spesifiseringen, utføres de kliniske studiene som beskrives her med en insulin glargin U 300 formulering.

[26] 1 ml av insulin glargin U300 formulering inneholder 10,913 mg av 21^A-Gly-30^Ba-L-Arg-30^Bb-L-Arg humant insulin [ekvimolart til 300 IE i humant insulin], 90 µg sink, 2,7 mg m-kresol, 20 mg glyserol 85 %, HCl og NaOH ad pH 4,0; egenvekt 1,006 g/ml.

[27] Likevel er variasjoner med tanke på typen bindemiddel og deres konsentrasjoner mulig.

[28] Den farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen inneholder 300 U/ml av insulin glargin [ekvimolart til 300 IE humant insulin].

[29] Også beskrevet her er en farmasøytisk formulering som inneholder 200-1000 U/ml av insulin glargin [ekvimolart til 200 - 1000 IE humant insulin], hvor konsentrasjonen av nevnte formulering ikke er 684 U/ml, fortrinnsvis 250 - 500 U/ml av insulin glargin [ekvimolart til 250 - 500 IE humant insulin], helst 270 - 330 U/ml av insulin glargin [ekvimolart til 270 - 330 IE humant insulin].

[30] Surfaktanter kan tilføres til farmasøytiske formuleringer, for eksempel, blant annet, ikke-ioniske surfaktanter. Spesielt foretrekkes vanlige farmasøytiske surfaktanter, slik som, for eksempel:

Delvis og fettsyreestere og etere av polyol slik som glyserol, sorbitol og lignende (Span®, Tween®, spesielt Tween® 20 og Tween® 80, Myrj®, Brij®), Cremophor® eller poloksamer. Surfaktantene er tilstedeværende i det farmasøytiske preparatet i en konsentrasjon på 5 - 200 µg/ml, fortrinnsvis på 5 - 120 µg/ml og spesielt foretrukket på 20 - 75 µg/ml.

[31] Formuleringene kan i tillegg inneholde konserveringsmidler (f.eks., fenol, m-kresol, p-kresol, parabener), isotoniske midler (f.eks. mannitol, sorbitol, laktose, dekstrose, trehalose, natriumklorid, glyserol), buffersubstanser, salter, syrer og alkali og også ytterligere bindemidler. Disse substansene kan i hvert tilfelle være tilstedeværende individuelt eller alternativt som blandinger.

[32] Glyserol, dekstrose, laktose, sorbitol og mannitol kan være tilstedeværende i det farmasøytiske preparatet i en konsentrasjon på 100 - 250 mM, NaCl i en konsentrasjon på opptil 150 mM. Buffersubstanser, slik som, for eksempel, fosfat, acetat, citrat, arginin, glysylglysin eller TRIS (f.eks. 2-amin-2-hydroksymetyl-1,3-propandiol) buffer og samsvarende salter, er tilstedeværende i en konsentrasjon på 5 - 250 mM, fortrinnsvis 10 - 100 mM. Ytterligere bindemidler kan blant annet være salter eller arginin.

[33] Sink-konsentrasjonen til formuleringen er innenfor spektret av konsentrasjonen som nås ved tilstedeværelsen av 0 - 1000 µg/ml, fortrinnsvis 20 - 400 µg/ml

sink, aller helst 90 µg/ml. Likevel kan sink være tilstedeværende i form av sinkklorid, men saltet er ikke begrenset til å være sinkklorid.

[34] I den farmasøytiske formuleringen kan glyserol og/eller mannitol være tilstedeværende i en konsentrasjon på 100 - 250 mmol/L, og/eller NaCl er fortrinnsvis tilstedeværende i en konsentrasjon på opptil 150 mmol/L.

[35] I den farmasøytiske formuleringen kan en buffersubstans være tilstedeværende i en konsentrasjon på 5 - 250 mmol/L.

[36] Et ytterligere formål med oppfinnelsen er en farmasøytisk insulinformulering som inneholder ytterligere tilførsingsstoffer slik som, for eksempel, salter som forsinket utslippet av insulin. Blandinger av slike forsinket-utslipp insulin med formuleringer som beskrevet over er inkludert her.

[37] Et ytterligere formål med oppfinnelsen er rettet mot en metode for fremstilling av slike farmasøytiske formuleringer. For å fremstille formuleringene løses ingrediensene opp i vann og pHen justeres ved å bruke HCl og/eller NaOH. Likeledes er et ytterligere formål med oppfinnelsen rettet mot bruken av slike formuleringer for behandling av diabetes mellitus.

[38] Et ytterligere formål med oppfinnelsen er rettet mot bruken eller tilføringen av surfaktanter som stabilisatorer under fremstillingsprosessen av insulin, insulin analoger eller insulin derivater eller deres fremstilling.

[39] Oppfinnelsen omhandler videre en formulering som beskrevet over som ytterligere omfatter en glukagon lignende peptid-1 (GLP1) eller en analog eller derivat derav, eller exendin-3 eller -4 eller en analog eller derivat derav, fortrinnsvis exendin-4.

[40] Oppfinnelsen omhandler videre en formulering som beskrevet over hvor en analog av exendin-4 velges fra en gruppe som består av:

H-desPro³⁶-exendin-4-Lys₆-NH₂,
H-des(Pro^{36,37})-exendin-4-Lys₄-NH₂ og
H-des(Pro^{36,37})-exendin-4-Lys₅-NH₂,

eller et farmasøytisk tolerabelt salt derav.

[41] Oppfinnelsen omhandler videre en formulering som beskrevet over hvor en analog av exendin-4 velges fra en gruppe som består av

desPro³⁶ [Asp²⁸]exendin-4 (1-39),
desPro³⁶ [IsoAsp²⁸]exendin-4 (1-39),
desPro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendin-4 (1-39),
desPro³⁶ [Met(O)¹⁴, IsoAsp²⁸]exendin-4 (1-39),

desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-2 (1-39),
 desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendin-2 (1-39),
 desPro³⁶ [Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4 (1-39) og
 desPro³⁶ [Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendin-4 (1-39),
 eller et farmasøytisk tolerabelt salt derav.

[42] Oppfinnelsen omhandler videre en formulering som beskrevet i den foregående paragrafen, hvor peptidet -Lys₆-NH₂ er festet til C-terminalene til exendin-4 analogene.

[43] Oppfinnelsen omhandler videre en formulering som beskrevet over hvor en analog av exendin-4 velges fra en gruppe som består av

H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Asp²⁸]exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ des Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷,
 Pro³⁸ exendin-4(1-39) -NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendin-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendin-4(1-39)-NH₂, des Pro³⁶,
 Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 H- des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵]exendin-4(1-39) -NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4(1-39) -NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4(1-39) -NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-(Lys)₆-H₂,
 H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-
 (Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂, des Met(O)¹⁴
 Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ exendin-4(1-39) -NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendin-4(1-39) -NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-(Lys)₆-
 NH₂, H-(Lys)₆-des Pro³⁶[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-Lys₆-
 NH₂, des Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]exendin- 4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-

NH₂, H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-NH₂, des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂, H-(Lys)₆-des Pro³⁶, pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂, H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 Eller et farmasøytisk tolerabelt salt derav.

[44] Oppfinnelsen omhandler videre en formulering som beskrevet over som ytterligere omfatter Arg³⁴, Lys²⁶ (N^ε(γ-glutamyl(N^α-heksadekanoyl))) GLP-1 (7-37) [liraglutid] eller et farmasøytisk tolerabelt salt derav.

[45] I en utførelsesform rettes den foreliggende oppfinnelsen mot en vannholdig farmasøytisk formulering som inneholder insulin glargin i en konsentrasjon på 300 U/ml.

[46] Også beskrevet her er en vannholdig farmasøytisk formulering som inneholder insulin glargin i et spektrum fra 200 - 1000 U/ml [ekvimolart til 200 - 1000 IE humant insulin], fortrinnsvis 200 U/ml til 650 U/ml, helst 700 U/ml til 1000 U/ml, aller helst 270 - 330 U/ml, med forbehold om at konsentrasjonen til den nevnte formuleringen ikke er 684 U/ml av insulin glargin.

[47] I tillegg kan formuleringen også inneholde en analog av exendin-4, slik som, for eksempel, lixisenatid, exenatid og liraglutid. Disse exendin-4 analogene er tilstedeværende i formuleringen i et spektrum som går fra 0,1 µg til 10 µg per U insulin glargin, fortrinnsvis 0,2 til 1 µg per U insulin glargin, og helst 0,25 til 0,7 µg per U insulin glargin. Lixisenatid foretrekkes.

[48] I tillegg kan den vannholdige farmasøytiske formuleringen inneholde et eller flere bindemidler som velges fra en gruppe som består av sink, m-kresol, glyserol, polysorbat 20 og natrium. Spesifikt kan den vannholdige farmasøytiske formuleringen inneholde 90 µg/ml sink, 2,7 mg/ml m-kresol og 20 mg/ml glyserol 85 %. Eventuelt kan den vannholdige farmasøytiske formuleringen inneholde 20 µg/ml polysorbat 20.

[49] PHen til den vannholdige farmasøytiske formuleringen er mellom 3,4 og 4,6, fortrinnsvis 4 eller 4,5.

[50] Den foreliggende oppfinnelsen er rettet mot en vannholdig farmasøytisk formulering for bruk i behandlingen av diabetes mellitus type I og type II, hvor det vannholdige farmasøytiske preparatet inneholder insulin glargin i en konsentrasjon på 300 U/ml. Videre kan den vannholdige farmasøytiske formuleringen også inneholde sink, m-kresol, glyserol, polysorbat 20 og natrium og blandinger derav i spektrene som fremlegges her i forhold til den vannholdige farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen. I en foretrukket utførelsesform inneholder den vannholdige farmasøytiske formuleringen også fra 0,1 µg til 10 µg lixisenatid per U insulin glargin.

[51] Insulinet administreres fortrinnsvis en gang om dagen men kan administreres to ganger om dagen hvis nødvendig. Doseringskrav er i funksjon av behovet til den individuelle pasienten som fastsettes ved oppnåelse av normale eller akseptable blodglukosenivåer.

[52] Den foreliggende oppfinnelsen er også rettet mot en vannholdig farmasøytisk formulering for bruk til å forlenge eksponeringsvarigheten av insulin glargin i behandlingen av diabetes mellitus Type I og Type II hos en pasient, hvor den vannholdige farmasøytiske formuleringen inneholder insulin glargin i en konsentrasjon på 300 U/ml. Videre kan den vannholdige farmasøytiske formuleringen også inneholde sink, m-kresol, glyserol, polysorbat 20 og natrium og blandinger derav i spektrene som fremlegges her i forhold til den vannholdige farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen. I en foretrukket utførelsesform kan den vannholdige farmasøytiske formuleringen også inneholde 0,1 µg til 10 µg lixisenatid per U insulin glargin.

[53] Den foreliggende oppfinnelsen er også rettet mot en vannholdig farmasøytisk formulering for bruk til å redusere hendelsene av hypoglykemi i behandlingen av diabetes mellitus Type I og Type II hos en pasient med insulin glargin, hvor den vannholdige farmasøytiske formuleringen inneholder insulin glargin i en konsentrasjon på 300 U/ml. Videre kan den vannholdige farmasøytiske formuleringen også inneholde sink, m-kresol, glyserol, polysorbat 20 og natrium og blandinger derav i spektrene som fremlegges her i forhold til den vannholdige farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen. I en foretrukket utførelsesform kan den vannholdige farmasøytiske formuleringen også inneholde 0,1 µg til 10 µg lixisenatid per U insulin glargin.

[54] Den foreliggende oppfinnelsen er også rettet mot en vannholdig farmasøytisk formulering for bruk til å fremskaffe en langtidsvirkende basal insulin uten topp i behandlingen av diabetes mellitus Type I og Type II hos en pasient med insulin glargin, hvor den vannholdige farmasøytiske formuleringen inneholder insulin glargin i en konsentrasjon på 300 U/ml. Videre kan den vannholdige farmasøytiske formuleringen også inneholde sink, m-kresol, glyserol, polysorbat 20 og natrium og blandinger derav i spektrene som fremlegges her i forhold til den vannholdige farmasøytiske formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelsen. I en foretrukket utførelsesform kan den vannholdige farmasøytiske formuleringen også inneholde 0,1 µg til 10 µg lixisenatid per U insulin glargin.

[55] Bruk av en vannholdig formulering i henhold til ethvert foregående element i behandlingen av diabetes mellitus Type 1 og diabetes mellitus type 2.

[56] Anvendelsen er beskrevet under med hjelp av noen eksempler, som ikke på noen måte er ment å virke innskrenkende.

Eksempel 1: Beskrivelse av protokollen

[57] Studien var en enkeltsenter, randomisert, kontrollert, singel-blindet, fire-perioders, 2-behandlinger, 2-sekvenser overkrysningsstudie hos friske kasuser med seks besøk:

Besøk 1:	Screening (SCR)
Besøk 2 til 5, periode (P) 1-4:	Behandling, euglykemisk klemme periode
Besøk 6:	Studieslutt (End-of-Study, EOS)

[58] Kasusene mottok en enkel subkutan dose på 0,4 U/kg insulin glargin U100 og insulin glargin U300 som vekselvis injiseres inn i to motstående sider av det periumbicale området (venstre, høyre, venstre, høyre) på fire forskjellige dager. Studiemedikamentet administreres med et duplikat av behandling R og T i 2 sekvenser, RTTR eller TRRT ved P1 til P4. En utvaskingsperiode på 4 til 18 dager separerer hver doseringsdag.

[59] R: 0,4 U/kg kroppsvekt insulin glargin U100 (kommersiell formulering; Referanse)

[60] T: 0,4 U/kg kroppsvekt insulin glargin U300 (Test)

[61] P1 må skje ikke senere enn 3 til 21 dager etter SCR. EOS besøk må skje mellom 4 til 14 dager etter P4.

[62] Under P1 til P4 kobles kasusene til en Biostator for måling av blodglukose og tilpassing av infusjonsraten. Blodglukosenivåer og glukoseinfusjonsraten (GIR) kontrolleres i 90 minutter (basisperioden) før subkutan injeksjon av studiemedikamentet og i 30 timer etter administrasjon av studiemedikamentet. Infusjon av 20 % glukose løsninger begynte å opprettholde blodglukosenivåer ved 5 % under det individuelle fastende blodglukosenivået, som fastsatt som gjennomsnittet av de 3 fastende blodglukoseverdiene målt 60, 30 og 5 minutter før administrasjon av studiemedikamentet. GIR-profiler oppnås. Blodprøver tas ved forhåndsbestemte tidspunkt under den euglykemiske klemmeperioden for fastsettelse av serum insulin glargin konsentrasjoner. Med unntak av springvann faster kasusene i løpet av glukoseklemmeperioden.

[63] Varigheten til denne studien forventes å være opptil 13 uker mellom SCR og EOS besøk.

[64] Protokollen ble fremlagt for uavhengige etiske komitéer og/eller institusjonelle gjennomgangsstyrer for gjennomgang og skriftlig godkjenning. Protokollen overholdt anbefalingene fra den 18. verdenshelsekongressen (Helsinki, 1964) og alle gjeldene forbedringer. Protokollen overholdt også lover og reguleringer, samt enhver gjeldene

rettningslinje i Tyskland, hvor studien ble utført. Informert samtykke ble oppnådd før noen studie-relaterte prosedyrer ble utført.

Eksempel 2: Utvelgelse av kasuser

[65] Tjuefire (24) friske kasuser planlegges å gis behandling for å ha 20 som gjennomfører.

[66] Kasuser som tilfredsstiller alle de følgende kriteriene vurderes for innmelding i studien:

[67] Demografi.

- Kasuser av begge kjønn mellom 18 og 50 år.
- Kroppsvekt på mellom 50 kg og 110 kg og en Body Mass Index på mellom 18 og 28 kg/m².

[68] Helsestatus.

- Sertifisert som friske etter å ha gjennomgått en omfattende klinisk undersøkelse (detaljert sykehistorie og fullstendig fysisk undersøkelse).
- Ikke-røyker i minst 3 måneder.
- 12-kanals elektrokardiogram, og vitale tegn med mindre Etterforskeren betrakter en anormalitet til å være klinisk irrelevant.
 - Normale vitale tegn etter 5 minutters hvile i liggende stilling:
 - 95 mmHg ≤ systolisk blodtrykk ≤ 140 mmHg.
 - 45 mmHg ≤ diastolisk blodtrykk ≤ 90 mmHg.
 - 40 bpm ≤ hjerterytme ≤ 100 bpm.
 - Normal 12-kanals EKG; 120 ms < PR < 220 ms, QRS < 120 ms, QTc ≤ 430 ms (for kvinner: QTc ≤ 450 ms).
- Laboratorieparametere innenfor normale skalaer med mindre Etterforskeren betrakter en anormalitet til å være klinisk irrelevant for friske kasuser; likevel burde serum kreatinin og hepatiske enzymer (AST, ALT) være strengt under de øvre laboratorienormene.
- Normal metabolsk kontroll som definert ved fastende serum glukose (≤ 100 mg/dL) og glykosylert hemoglobin (HbA1c ≤ 6,1 %).

- Kasuser kan ikke regelmessig bruke reseptbelagte medisinerbehandling, i minst fire (4) uker før deltagelsen i studien.

[69] Forpliktelser for kvinnelige kasuser

- Kvinnelige kasuser som kan få barn (definert som pre-menopause og ikke kirurgisk sterilisert eller post-menopause i mindre enn 2 år) og seksuelt aktive må bruke tilfredsstillende prevensjon. Tilfredsstillende prevensjon defineres som en prevensjonsmetode med høy effektivitet (Pearl indeks $< 1\%$) slik som implantater, injiseringsbart, kombinert med orale prevensjonsmidler eller hormon IUDer (intrauterine anordninger). Post-menopause for hensikten til dette kliniske forsøket inkluderer: amenorré for 2 eller flere år eller kirurgisk steril.
- Kvinnelige kasuser må ha en negativ urin beta-menneskelig choriongonadotropin (beta-HCG) svangerskapstest under pre-studie screeningen, og før den første klemmen.

[70] Reguleringer

- Ha gitt skriftlig informert samtykke før enhver prosedyre relatert til studien.
- Dekket av helseforsikringssystem og/eller i overensstemmelse med anbefalingene fra nasjonal lov som relaterer til biomedisinsk forskning.
- Ikke under noen administrerende eller lovlig oppsyn.

[71] Kasuser som fremviser noen av de følgende har ikke blitt inkludert i studien: Sykehistorie og klinisk status

- Enhver historie eller tilstedeværelse av klinisk relevant kardiovaskulær-, pulmonal-, gastro-intestinal-, hepatisk-, renal-, metabolsk-, hematologisk-, nevrologisk-, psykiatrisk-, systemisk-, okular- eller infeksjonssykdom; enhver akutt infeksjonssykdom eller tegn på akutt sykdom.
- Tilstedeværelse eller historie av medikamentallergi, eller allergisk sykdom diagnostisert og behandlet av en lege.
- Overdreven konsumering av drikker som inneholder xantinbaser (> 4 kopper eller glass/dag).
- Kontraindikasjoner fra (ifølge normale skalaer – hvis verdien er utenfor den normale skalaen kan kasuset bli inkludert hvis Etterforskeren ser denne anormale verdien som klinisk irrelevant):

- Medisinsk/kirurgisk historie og fysisk undersøkelse.
 - Laboratorietester (hematologi, klinisk kjemi og urinalyse ved dipstick).
 - Standard 12-kanals elektrokardiogram.
 - Blodtrykk og hjerterytme.
- Enhver pågående behandling med reseptbelagt medikament eller enhver jevnlig behandling med reseptbelagt medikament i 4 uker før deltagelsen i studien.
 - Symptomer for en klinisk signifikant sykdom i 3 måneder før studien, eller for enhver stor intern medisinsk sykdom i 4 uker før studien som, ifølge etterforskerens mening, kan forstyrre formålet med studien.
 - Tilstedeværelse eller sekvele av en sykdom eller andre tilstander som er kjent for å forstyrre med absorberingen, distribusjonen, metabolismen eller utskillelse av medisiner.
 - Historie med narkotika eller alkohol misbruk.
 - Historie med hypersensitivitet for studiemedikamentet eller for medikamenter med lignende kjemiske strukturer.
 - Progressiv fatal sykdom.
 - Forhåndsbestemt operasjon i løpet av studien.
 - Blodgivning på mer enn 500 ml i løpet av de siste 3 månedene.
 - Ingen kasus har fått lov til å være med i studien mer enn en gang.

[72] Generelle kondisjoner

- Kasuser som, ifølge vurderingen til Etterforskeren, er lite trolig til å være ettergivende i løpet av studien, eller ute av stand til å samarbeide på grunn av et språk-problem eller dårlig mental utvikling eller på grunn av en mental tilstand som gjør kasuset ute av stand til å forstå naturen, omfanget og mulige konsekvenser av studien.
- Kasuser i ekskluderingsperioden av en foregående studie i henhold til gjeldende reguleringer.
- Kasuset er Etterforskeren eller enhver under-etterforsker, forskningsassistent, farmasøyt, studiekoordinator, annet personale derav, som direkte er involvert i utførelsen av protokollen.
- Mottager av et eksperimentelt medikament innenfor 30 foregående dager før SCR. Biologisk status.
- Positiv reaksjon til enhver av de følgende testene: HBs antigen, anti-HCV antistoffer, anti-HIV1 antistoffer, anti-HIV2 antistoffer.

- Positive resultater på urin narkotika undersøkelsen ved SCR (amfetaminer/metamfetaminer, barbiturater, benzodiazepiner, cannabinoider, kokain, opiat).)
- Positiv alkohol blåsetest.

Eksempel 3: Behandlinger

Detaljer ved studiebehandlinger

[73]

Medikamentkode: HOE901	
(Lantus [®] U100 kommersiell formulering)	(Insulin glargin U300 formulering)
INN:	
Insulin glargin (rekombinant humant insulin analog)	Insulin glargin (rekombinant humant insulin analog)
Formulering:	
Patroner for 3 ml løsning U100 (1 ml inneholder 3,637 mg 21 ^A -Gly-30 ^B a-L-Arg-30 ^B b-L-Arg humant insulin [ekvimolart til 100 IE humant insulin], 30 µg sink, 2,7 mg m-kresol, 20 mg glyserol 85 %, HCl og NaOH ad pH 4,0; egenvekt 1,004 g/ml)	Patroner for 3 ml løsning U300 (1 ml inneholder 10,913 mg 21 ^A -Gly-30 ^B a-L-Arg-30 ^B b-L-Arg humant insulin [ekvimolart til 300 IE humant insulin], 90 µg sink, 2,7 mg m-kresol, 20 mg glyserol 85 %, HCl og NaOH ad pH 4,0; egenvekt 1,006 g/ml)
Dosering/administreringsvei	
0,4 U/kg kroppsvekt; enkel subkutan injeksjon i periumbilical abdomen etter fasting over natten	0,4 U/kg kroppsvekt; enkel subkutan injeksjon i periumbilical abdomen etter fasting over natten
Produsent: Sanofi-Aventis	Produsent: Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH	Deutschland GmbH

Utgning av Dosen for Lantus[®]/insulin glargin formuleringen

[74] For å regne ut mengden med insulin glargin som gis til hvert kasus (0,4 U/kg), har kroppsvekten (i kg) blitt fastsatt med et desimal og mengden utregnet insulin har blitt rundet opp eller ned til heltallnumre som vist i de følgende eksemplene: et kasus med en kroppsvekt på 75,3 kg har mottatt 30 U insulin ($75,3 \times 0,4 = 30,12$ som rundes ned til 30); et kasus med kroppsvekt på 74,4 kg har mottatt 30 U insulin ($74,4 \times 0,4 =$

29,76, som er rundet opp til 30). Kroppsvekten som måles i løpet av Periode 1 Dag 1 ble brukt for utregningen av doser for studiemedikamentet for Periodene 2, 3 og 4, med mindre kroppsvekten forandres med mer enn 2 kg sammenlignet med Periode 1.

[75] Mengden i Enheter (Units) er den samme for både insulin glargin U100 og insulin glargin U300. Egenvekten er den samme for begge medikamentprodukter. Likevel, gitt den tre ganger så høye konsentrasjonen av insulin glargin i insulin glargin U300 sammenlignet med insulin glargin U100, har volumet som skal injiseres og dermed vekten blitt 1/3 for insulin glargin U300. Sprøytene som fremskaffer de individuelle dosene klargjøres ved vekt. Netto vekten er kun dokumentert i kilde-dokumenteringen til Etterforskeren.

Utregning og Fremstilling av Infusjonsdosen

[76]

Medikamentkode	INN	Formulering	Produsent	Dose/administreringsvei
Glukose	Glukose	20 % løsning for infusjon	Sertifisert, valgt av PROFIL	iv infusjon
Intramed Heparin Natrium	Heparin	Ampulle som inneholder 5 ml løsning (5000 IE/ml)	Sertifisert, valgt av PROFIL	iv infusjon
0,9 % Natriumklorid	Natriumklorid	Løsning	Sertifisert, valgt av PROFIL	iv infusjon

[77] Glukoseløsning: 20 % glukoseløsning injiseres med en Biostator for å holde kasusenes individuelle blodglukose ved et fastsatt mål-nivå. En andre infusjonspumpe (del av Biostatoren) leverte 0,9 % natriumkloridløsning for å holde slangen åpen. I tilfellet mengden med 20 % glukoseløsning som trengs overskrider injiseringskapasiteten til Biosatoren brukes en annen glukose infusjonspumpe.

[78] Heparin: 10000 IE heparin i 100 ml 0,9 % natriumklorid løsning injiseres inn i det doble lumenkateteret med en strømningshastighet på omtrent 2 ml/t for å holde den åpen for blodglukosemålinger fra Biostatoren.

[79] Beskrivelse av blindingsmetodene:

Dette var en singel-blindet studie. De forskjellige injeksjonsvolumene forhindrer blindingen av medikamentet. Injeksjon gjøres av et autorisert

medisinsk personell som ellers ikke er involvert i studien. Etterforskeren har tilgang til randomiseringskoden.

Metode for å designere kasuser til behandlingsgrupper

[80] Studiemedikamentet administreres kun til kasuser inkludert i studien ved å følge prosedyrene som er fremlagt i den kliniske studieprotokollen.

[81] En randomisert timeplan lages, som har sammenkoblet randomiseringsnumrene, lagdelt i forhold til kjønn, til behandlingssekvensene av de to Lantus® formuleringene som skal injiseres ved P1 og P4.

[82] På morgenen av Dag 1 av Periode 1, så snart Etterforskeren har bekreftet at kasuser oppfyller alle kriterier som spesifiseres i protokollen, randomiseres de egnede kasusene etter sted. Randomiseringsnummeret tildeles deretter kasusnummeret i orden etter at kasusets kvalifikasjoner er bekreftet før P1. Det første kasuset for et kjønnsstratum som kvalifiserer etter SCR mottok det første randomiseringsnummeret for det egnede kjønnsstratumet. Det neste kasuset som kvalifiserer innenfor et stratum mottar det neste randomiseringsnummeret innenfor det stratumet. Randomiseringsnummeret brukes som behandlingssett-nummer for å tildele behandlingssettet til kasuset. Hvert kasus gis studiemedikamentet med behandlingssett-nummeret som han er tildelt. Behandlingssettet som inneholder IP hadde generell informasjon, behandlingssett-nummer, periodenummer, et felt for å skrive kasusnummeret på boksen, og ytterligere uttales som kreves av lokale reguleringer.

[83] Kasuser som permanent avsluttet studien beholdt kasusnummer og randomiseringsnummer, hvis de allerede hadde blitt gitt.

Pakking og merking

[84] Studiemedikamentet pakkes av Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Tyskland i henhold til randomiseringsplanen. Patronene som inneholder studiemedikamentet og eskene de pakkes i merkes med studienummer, randomiseringsnummer, partinummer, oppbevaringsforhold, Sponsor og P-nummer.

[85] Levering av studiemedikament ble mottatt med en sending. Alle boksene hadde merker med identisk format. I tillegg ble 1 sett med merker for sprøytene levert. Studiemedikamenter og reserve-medikamenter oppbevares i forskjellige kjøleskap.

[86] Før studiemedikamentadministrering, forbereder farmasøyten eller personen utpekt av han sprøytene med det egnede studiemedikamentet og merker sprøyten med kasusnummer, randomiseringsnummer og den egnede perioden i henhold til studiemedikamentboksene.

[87] Innholdet av merkingen var i samsvar med de lokale reguleringsspesifikasjonene og kravene.

Oppbevaringsforhold

[88] Studiemedikamentet oppbevares beskyttet for lys og ved en temperatur på +2 °C til +8 °C. Studiemedikamentet ble forhindret fra å fryse. Under fremstillingen var det ikke nødvendig å ha medikamentet beskyttet fra lys.

[89] Reserveprøver (300 patroner Lantus ® U100 og 300 patroner insulin glargin U300) ble oppbevart under de samme sikre forholdene ved studiestedet.

Eksempel 4: Evaluering av undersøkelsesproduktet

Aktivitet eller farmakodynamikk

[90] Stimulering av insulinreseptorer av insulin glargin er virkningsmåten. Etterfølgende perifer glukoseopptak og suppresjon av endogen glukoseproduksjon omfatter de glukodynamiske effektene som skaper en reduksjon i blodglukose konsentrasjon. Den resulterende glukoseutnyttningen er best karakterisert ved et mål av glukose som trengs for å holde blodglukose konsentrasjonen konstant.

[91] Den euglykemiske klemmeteknikken er brukt for å evaluere mengden av glukose som trengs for å holde blodglukose konsentrasjoner ved 5 % under basisnivå etter injeksjon av insulin glargin.

Kliniske evalueringsmetoder

[92] Direkte blodglukose fastsettelse gjøres av Biostatoren (Life Sciences instruments, Elkhart, IN, USA) ved å bruke metoden med glukose oksidase.

[93] Ekstern blodglukose fastsettes med en Super GL glukose analysator som også bruker metoden med glukose oksidase.

Farmakodynamiske variabler/endepunkt

[94] Mengden med glukose som brukes per enhet (dose) av subkutan injisert insulin er et mål på den glukodynamiske effekten.

[95] Den kontinuerlig målte glukoseinfusjonsraten (GIR) reflekterer virkningstidsprofilen til det injiserte insulinet.

Hoved-variabel/endepunkt

[96] Den hoved farmakodynamiske variabelen er området under glukose infusjons-ratetidskurven innenfor 24 timer [GIR-AUC_{0-24t} (mg·kg⁻¹)].

Sekundær variabel/endepunkt

[97] Den sekundære farmakodynamiske variabelen er tiden til 50 % GIR-AUC_{0-24t} [T_{50%} - GIR-AUC_{0-24t} (t)].

Farmakokinetikk

Prøvetakningstid

[98] Blodprøver for evaluering av serum insulin glargin og C-peptid konsentrasjoner tas 1 t, 30 min og rett før subkutan injeksjon av studiemedikamentet, deretter etter 30 min, 1 time, 2 timer og deretter annenhver time opptil 24 timer, og 30 timer etter injeksjon.

[99] Nummereringen av insulin glargin prøver var P00, P01, P02, P03, P04, osv., nummereringen av C-peptid prøver var C00, C01, C02, C03, C04, osv. (se også studieplandiagrammet).

Antall farmakokinetiske prøver

[100] Et minimum på 18 prøver tas for hvert klemmebesøk (P1 til P4). Totalt ble 72 prøver tatt per kasus.

PK håndteringsprosedyre

[101] Den nøyaktige tiden for prøvetakningen må registreres i CRFen. Spesielle prosedyrer for oppbevaring og frakt av farmakokinetiske prøver (insulin glargin, C-peptid) brukes.

Bioanalytisk metode

[102] Bioanalyse utføres ved å bruke som utgangspunkt Good Laboratory Practice (GLP) kravene som egner seg for denne typen studie som identifisert i OECD

Principles of Good Laboratory Practice (som revidert i 1997), ENV/MC/CHEM (98)17 og gjeldende GLP reguleringene i det lokale landet.

[103] Siden ingen reserveprøver er tilgjengelig er prioriteten gitt til fastsettelsen av insulin glargin

Insulin glargin

[104] Serum insulin glargin konsentrasjoner fastsettes ved å bruke radioimmunanalyse (RIA) for humant insulin (Insulin RIA sett, ADALTIS, Italia) kalibrert for insulin glargin. Sett REF 10624.

[105] Den nedre grensen for kvantifisering (LLOQ) for denne analysen var 4,92 µU/ml.

C-peptid

[106] Serum C-peptid konsentrasjoner fastsettes ved å bruke radioimmunanalyse (RIA) for C-peptid (C-peptid RIA sett, ADALTIS, Italia). Sett REF 10282. Den nedre grensen for kvantifisering (LLOQ) var 0,090 nmol/L.

Sammendrag av bioanalytisk metode

Analytt	insulin, C-peptid
Matrise	Serum
Analyseteknikk	RIA
Nedre grense for kvantifisering	4,92 µU/ml insulin, 0,090 nmol/L C-peptid
Analysevolum	100 µL for insulin, 100 µL for C-peptid
Metodereferanse	Adaltis S.p.A. Italia; Sett REF 10624 Insulin (Metode Nr. 435VAL02) og Sett REF C-peptid 10282 (Metode Nr. DMPK/FRA/2003-0002)

Farmakokinetiske variable/endepunkt

[107] Insulin glargin konsentrasjonstidskurven er en måling av den systemiske insulineksponeringen ved subkutan injisert IP

Hoved-variabel/endepunkt

[108] Den hoved farmakokinetiske variabelen er området under serum insulin glargin konsentrasjonstidskurven [INS-AUC_{0-24h} (µU·t·ml⁻¹)].

Sekundær variabel/endepunkt

[109] Den sekundære farmakokinetiske variabelen var tiden til 50 % INS-AUC_{0-24t} [T_{50%} - [INS-AUC_{0-24t} (t)].

Samplet blodvolum

[110]

Samplet blodvolum	
Arkivblod / Genotyping	0 ml
Hematologi/Klinisk kjemi/Serologi (20 + 12 ml)	32 ml
RBC, Hb, Hct (2 x 2 ml) valgfritt	4 ml
Blodglukose (2 ml/h x 32 x 4)	256 ml
Blodglukose (0,3 ml x 4 x 34)	41 ml
PK insulin glargin (3,5 ml x 18 x 4)	252 ml
Totalt	585 ml

Tiltak for å beskytte blindingen av forsøket

[111] Dette er en singel-blindet studie. Bioanalytiske bestemmelser utføres etter klinisk ferdigstilling. Behandlingskoden er kjent for å rapportere enhver Alvorlig uheldig hendelse (Serious Adverse Event, SAE) uventet og rimelig tilknyttet bruken av IPen i henhold til enten vurderingen av Etterforskeren og/eller sponsoren.

Eksempel 5: Studieprosedyrer

Besøkstimeplan

Screening-prosedyrer

[112] Sykehistorien til hver potensiell deltager sjekkes før studiestart for å fastsette kvalifikasjon for deltagelse. Kasuset faster (med unntak av vann) i 10 timer før screening-undersøkelsen ved SCR.

[113] De følgende elementer/undersøkelser vurderes:

- Alder og rase.

- Fysisk undersøkelse (inkludert kardiovaskulært system, bryst og lunger, skjoldbruskkjertel, mage, nervesystem, hud og slimhinner og muskel-skjelett systemet).
- Relevant syke- og kirurgisk historie (kun funn som er relevant til studien skal dokumenteres).
- Antropometri: høyde og vekt, utregning av BMI [vekt i kg (høyde i m)⁻²].
- Blodtrykk og hjerterytme (etter 5 min i liggende og 3 min i oppreist posisjon).
- Kroppstemperatur (tympanal).
- Hematologi status, klinisk kjemi og urinalyse (ved dipstick).
- Koagulasjonsstatus (INR, aPPT).
- Urin narkotika screen.
- Alkohol screen (blåsetest).
- Normal metabolsk kontroll definert som fastende blodglukose ($\leq 100 \text{ mg.dl}^{-1}$) og glykosylert hemoglobin ($\text{HbA1c} \leq 6,1 \%$).
- Hepatitt B/C og HIV test.

[114] I tilfellet kasuset misslykker screeningen vil all data som oppnås ved SCR, inkludert laboratorieresultater av screening tester, være tilgjengelig i kasusets sykejournal.

Beskrivelse av besøkstyper

Periode(r)

[115] Hver studieperiode (P1 til P4) varte i 2 dager, Dag 1 og Dag 2. Dag 1 er starten av den euglykemiske klemmen og administrering av studiemedikamentet. Dag 2 er slutten av den euglykemiske klemmen, som varte i 30 timer etter administrering av studiemedikamentet. Det er også en utvaskingsperiode på 4 - 18 dager mellom studieperiodene (P1 - P4). Ingen anstrengende aktivitet (f.eks. terrengsykling, slitsomt hagearbeid osv.) tillates 2 dager før hver administrasjon av studiemedikamentet. Konsumering av alkoholholdige drikker, grapefruktjuice og stimulerende drikker som inneholder xantin derivater (te, sjokolade, kaffe, ColaTM-lignende drikker, osv.) og grapefrukt er ikke lov fra 24 timer før til etter ferdigstilling av den euglykemiske klemmen. Kasusene faster (med unntak av vann) i 10 timer før Dag 1 av hver studieperiode (P1 til P4) og forblir fastende (med unntak av vann) helt til slutten av den euglykemiske klemmen. Kasusene måtte forbli i klinikken i omtrent 32 timer ved hvert klemmebesøk.

[116] Om morgenen av Dag 1 av Periode 1, tildeles de 9-numrede kasusnummeret til kasuset, ved å begynne på 276001001. Det neste kasuset som kvalifiserer til SCR mottok kasusnummeret 276001002 osv. Det første kasuset mottok randomiseringsnummeret 101. Det neste kasuset som kvalifiserer mottok randomiseringsnummeret 102.

[117] Kasuser bes om å forsikres om at de ikke har noen klinisk signifikante endringer i deres fysiske form og om at de har etterfulgt de generelle og kostrestriksjonene som definert i protokollen siden de forrige periodene. Brudd på studiekriteriene ekskluderer kasusene fra deltagelse i studien. Avhengig av typen brudd kan kasuset ekskluderes fra kun den ene perioden, som tillater endring av tidspunkt på studiedagen. Ethvert brudd på studieprotokollen diskuteres med sponsoren fra sak-til-sak på forhånd.

[118] Enhver forandring i helseforhold til kasusene siden siste periode blir rapportert i kasusets sykejournal (kilde) og CRFen.

[119] Blodtrykket, hjerterytmen og kroppstemperaturen (tympanal) rapporteres i liggende posisjon etter minst 5 minutters hvile om morgenen av Dag 1, før og etter ferdigstilling av klemmeprosedyrene 30 timer etter hver administrering av studiemedikamentet (Dag 2). Kroppsvekt, alkohol screen og RBC, Hb, HcT (kun før klemmeperioden av P3 og P4) evalueres kun før start av klemmen på morgenen av Dag 1.

[120] På Dag 1 av hver periode slippes kasusene inn i klinikken klokken 6:30. Etter å ha utført undersøkelsene som beskrevet over, forberedes kasusene med tre vene-linjer. En dorsal håndvene eller lateral handleddsvene på den venstre armen kanyliseres på en retrograd måte og koblet sammen med en Biostator (Life Sciences instruments, Elkhart, IN, USA) for kontinuerlig å kunne ta arterialisert veneblod for fastsettelsen av blodglukose. For å oppnå arterialisering ble den venstre hånden plassert i en «Hot-Box» ved rundt 55 °C. En andre vene-linje plasseres i den antecubitale venen i den venstre armen og brukes til å ta prøver for bestemmelse av serum insulin glargin og referanse blodglukose. En tredje vene-linje kanyliseres på den kontralaterale underarmen som muliggjør infusjon av 20 % glukose løsning og 0,9 % saltløsning med Biostatoren.

[121] Biostatoren fastslår blodglukosenivåer og tilpasser glukoseinfusjonsraten for å opprettholde blodglukose nivåer ved 5 % under den individuelle fastende blodglukosen, fastsatt som gjennomsnittet av de 3 fastende blodglukoseverdiene målt 60, 30 og 5 minutter før administrasjon av studiemedikamentet. Ytterligere blodprøver på 0,3 ml for fastsettelsen av blodglukose tas 60, 30 og 5 minutter før administrering av studiemedikamentet for å sjekkes mot laboratoriereferanser basert på glukose oksidase metoden.

[122] Omtrent kl. 09:00, injiseres enten insulin glargin U100 (kommersiell formulering) eller insulin glargin U300 i det periumbilicale området 5 cm lateralt for navlen (venstre, høyre, venstre, høyre) ved å bruke en standardisert hudfold-teknikk. U100 insulin sprøyter (produsent: Beckton & Dickinson) på 0,5 ml volum med en nål på 0,30 mm x 8 mm (30 G) brukes.

[123] Studiemedikamentet er merket med deres respektive behandlingssett-nummer, kasesnummer (som dokumenteres på oppbevaringsboksen etter randomisering), og Periode nummer (se Seksjon 8.5 Pakking og merking).

[124] Etter administrering av studiemedikament påbegynnes infusjon av 20 % glukose løsning i forskjellige rater når blodglukosenivået falt med 5 % fra det individuelle fastende nivået for å opprettholde det nivået. Varigheten på klemmeperioden var 30 timer. Strømningshastigheten til glukoseleveringen justeres av Biostatoren som svar på forandringer i blodglukose med 1 minutts intervall ved å bruke forhåndsbestemte algoritmer. Blodglukoseverdiene fra Biostatoren sjekkes mot laboratoriereferanser basert på glukose oksidase metoden med 30 minutters intervaller gjennom hele klemmen. Hvis nødvendig re-kalibreres Biostatoren i henhold til resultatene fra laboratoriereferanse-metoden. Kasesene forblir i liggende posisjon gjennom perioden med klemming.

[125] Blodprøver for fastsetting av serum insulin glargin og C-peptid konsentrasjoner tas 1 time, 30 min og rett før medisinerings og deretter 30 min, 1 time, 2 timer og deretter annenhver time i opptil 24 timer, og 30 timer etter administrering av studiemedikamentet.

[126] På dag 2 av hver studieperiode (P1 til P4), serveres et måltid etter at man er ferdig med den euglykemiske klemmen. Blodtrykk, hjerterytme og kroppstemperatur (tympanal) rapporteres, og prøver for blodglukose tas. Kasesene utskrives fra klinikken etter at sikkerheten forsikres av Etterforskeren.

[127] Injeksjonssteder observeres gjennom hele klemmeperioden. Enhver forandring i helseforhold til kaset rapporteres i kasetts sykejournal (kilde) og i CRFen.

Sikkerhetshematologi

[128] RBC, Hb og Hct ved P3 analyseres for påført anemi ved P4. Hvis positiv blir intervallet mellom P3 og P4 forlenget til de maksimalt tillatte 18 dagene, og en ytterligere RBC, Hb og Hct vurdering gjøres før P4.

Utskrivningsprosedyrer

[129] Kasusene returnerer for et EOS besøk mellom 4 til 14 dager etter P4. Kasuser faster (med unntak av vann) i 10 timer. Enhver forandring i helseforhold hos pasienten siden forrige periode rapporteres i kasusets sykejournal (kilde) og CRFen.

[130] De følgende elementer/undersøkelser vurderes:

- Fysisk undersøkelse (inkludert kardiovaskulært system, bryst og lunger, skjold-buskkjertel, mage, nervesystem, hud og slimhinner, og muskel-skjelett system).
- Vekt.
- Blodtrykk og hjerterytme (etter 5 min i liggende posisjon).
- Kroppstemperatur (tympanal).
- Standard 12-kanals EKG.
- Hematologi status, klinisk kjemi og urinalyse (ved dipstick).
- B-HCG tes i urin (kun for kvinner).

[131] Kasusene skrives ut på Dag 2 av hver periode etter en fullstendig gjennomgang av tilgjengelig sikkerhetsdata av Etterforskeren.

Oppsamlingsplan for biologiske prøver

Blod

[132] SCR (Screening):

- Hematologi, klinisk kjemi, HbA1c, Serologi (Hepatitt B/C test, HIV test): omtrent 20 ml med blod tas.
- P1 til P4 (Dag 1 og 2):
- Blodglukose Biostatoren måler automatisk blodglukose med ett-minutts intervaller gjennom hele klemmeperioden, inkludert perioden før studie-medikamentet. Volumet av blod som trengs for Biostatoren er $2 \text{ ml} \cdot \text{t}^{-1}$. Et estimat på 252 ml blodvolum trengs for glukoseavlesninger med Biostatoren for de fire periodene. Blodprøver (0,3 ml) for å sjekke blodglukose verdier fra Biostatoren tas 60, 30, 5 og 0 minutter før dosering og med 30 minutters intervaller etter dosering helt til slutten av klemmen (30 timer). Et estimat på 41 ml blodvolum tas for de fire periodene.

- Serum insulin glargin og C-peptid konsentrasjoner av vene-blodprøver (3,5 ml) tas 1 time, 30 min og rett før dosering, 30 min, 1 time, 2 timer og deretter annenhver time opptil 24 timer, og 30 timer etter dosering. Et estimat på 252 ml blodvolum tas for de fire periodene. Bestemmelse av insulin glargin ble gitt prioritet. Kun ekstra-prøver brukes til å bestemme konsentrasjonen av C-peptid.
- RBC, Hb, Hct veneblod tas før begynnelsen av klemmeperiode 3 og 4. Omtrent 4 ml med blod tas for de to periodene.

[133] Studieslutt besøk (EOS):

- Hematologi, klinisk kjemi: omtrent 12 ml med blod tas.
- β -HCG test i urin (kun for kvinner)

[134] Totalt blodvolum SCR – EOS:

Totalt tas omtrent 585 ml blod for hvert kasus i løpet av hele studien

Urin

[135] Kvalitative urin narkotika screen utføres ved SCR og EOS. Urin narkotika screen består av amfetamin/metamfetamin, barbitursyrederivater, benzodiazepiner, cannabinoider, kokain, opiater. Kvalitative sikkerhets urinanalyser med dipstick utføres ved SCR og EOS. Sikkerhets urinanalyse består av analyse av: pH, protein, glukose, blod, erytrocytter, leukocyter, bilirubin, urobilinogen, keton, egenvekt og nitritt.

[136] Målingsplan for andre studievariabler

[137] Fysisk undersøkelse utføres ved SCR og EOS.

[138] Kroppstemperatur (tympanal) tas ved SCR, P1 til P4 før og etter klemmeperioden, og ved EOS.

[139] Blodtrykk og hjerterytme måles etter 5 minutters hvile i en liggende posisjon, og også etter 3 minutter i en oppreist posisjon ved SCR og EOS. I P1 til P4 måles blodtrykk og hjerterytme i liggende posisjon etter minst 5 minutter før start av klemmeprosedyrene om morgenen av dag 1, og etter ferdigstilling av klemmeprosedyrene 30 timer etter hver administrasjon av studiemedikamentet (dag 2).

[140] Elektrokardiogrammer (standard 12-kanals) rapporteres ved SCR og EOS. Kroppsvekt og høyde måles ved SCR. Kroppsvekten måles om morgenen av Dag 1 ved P1 til P4 (før administrering av studiemedikamentet) og ved EOS.

[141] Alkohol screening (etanol, blåseanalyse) utføres ved SCR og EOS, og om morgenen av Dag 1 ved P1 til P4 (før administrering av studiemedikamentet).

Studierestriksjon(er)

[142] Fra kvelden av Dag 1 (P1 til P4) og gjennom periodene (klemmedager), bes kasusene om å holde seg unna å drikke alkohol, te, kaffe, sitrus eller cola drikker, røyking. Å spise sitrusfrukter er også forbudt gjennom hele studien. Kasusene bes om å ha en stabil livsstil gjennom varigheten av studien, helt til siste kontroll, uten intens fysisk aktivitet.

Definisjon av kildedata

[143] Alle evalueringene som er listet opp under som er rapportert i CRFen var understøttet med egnet, signert, identifisert kildedokumentasjon relatert til:

- Kasus identifikasjon, sykehistorie.
- Klinisk undersøkelse, vitale tegn, kroppsvekt og høyde.
- Laboratorievurderinger, EKG.
- Farmakokinetiske tidspunkt.
- Datoer og tidspunkter for besøk og evalueringer.
- Administreringsdatoer og tidspunkt, og injeksjonssted.
- AEer (Adverse Events, uheldige hendelser).
- Varighet av klemmen (start- og sluttider).
- Andre.

[144] CRFen ble ansett som kildedokumentasjonen for andre elementer

Eksempel 6: Statistiske hensyn

[145] Dette eksempelet fremskaffer informasjon for den statistiske analyseplanen for studien. En statistisk analyseplan ble skissert før inklusjon av kasuser.

Bestemmelse av prøvestørrelse

[146] $INS-AUC_{0-24t}$ er hoved-parameteren som prøvestørrelsen ble regnet ut i fra.

[147] For hensikten med denne utregningen av prøvestørrelse vurderes flere innenfor-kasus $SD_{innenfor}$ av naturlig log-transformerte $INS-AUC_{0-24t}$ mellom 0,125 og

0,225. En metode for utregning av prøvestørrelse for en gjennomsnittlig bioekvivalent tilnærming brukes for et 4-perioders, 2-behandlings, 2-sekvenser overkrysningsforsøk. Hvis 90 % av CI for formuleringsforholdet hadde vært fullstendig innenfor [0,80 - 1,25], så hadde gjennomsnittlig bioekvivalens blitt konkludert for parameteren.

[148] Studien HOE901/1022 var basisen for antagelser om variabilitet. Basert på statistiske analyser fra studien HOE901/1022 kunne en verdi på 0,175 forventes for standard avviket innenfor et kasus (SD_{innenfor}) på den naturlige log-transformerte skalaen.

[149] Tabellen under indikerer antall kasuser som trengs for å fremvise gjennomsnittlig bioekvivalens av forholdet ved justerte geometriske måter (test versus referanseformulering) ved å bruke det bioekvivalente referanseintervallet: [0,80 - 1,25], ved å anta et reelt forhold på mellom 0,85 og 1,15 med 90 % sikkerhet.

Tabell 2 – Nødvendig antall kasus for å oppnå en sikkerhet på minst 90 %

SD(innenfor) på en naturlig log-skala					
	0,125	0,15	0,175	0,2	0,225
Antatt reelt forhold	N	N	N	N	N
0,85	38	54	72	94	120
0,90	12	16	20	26	32
0,95	6	8	10	14	16
1,00	6	6	8	10	12
1,05	6	8	10	12	16
1,10	10	14	18	22	28
1,15	20	30	40	50	64
N = totalt antall kasus					

[150] Med dette designet er 20 kasuser (10 per sekvens) nødvendig for å fremvise ekvivalens mellom de to insulin glargin formuleringene, med 90 % sikkerhet, som tillater et reelt forhold på 0,9, hvis den reelle SD_{innenfor} på en naturlig log-skala er 0,175.

[151] Et antall på 24 randomiserte kasuser står for potensielle tilfeller av tilbaketrekninger.

Kasusbeskrivelse

Beskrivelse av kasuser

[152] Et detaljert sammendrag av kasustilregnelighet inkluderer antall kasuser inkludert, randomisert, eksponert (dvs. som mottok enhver mengde av studiemedikamentet), fullført (dvs. kasuser som fullførte studie behandlingsperiodene), avbrutt sammen med hovedgrunnene for avbruddet lages for hver sekvens og for alle kasusene totalt.

[153] Kasus disposisjon ved det siste besøket presenteres i en liste som inkluderer sekvensgruppe, disposisjonsstatus ved slutten av studien med datoen for siste administrasjon av studiemedikamentet, dato for siste besøk, grunn til avbruddet. Alle tilbaketreknninger fra studien, som fant sted på eller etter starten av administrasjonen av det første studiemedikamentet, dokumenteres fullstendig i hoveddelen av den kliniske studierapporten (CSR).

Protokollavvik

[154] Før databasen låses ble overholdelsen av protokollen undersøkt med hensyn til inklusjons- og eksklusjonskriterier, overholdelse av behandling, forbudte terapier, og tid og tilgjengelighet av planlagte vurderinger. Protokollavvik identifiseres av studie-teamet før databasen låses og listes opp i Data Review Report, inkludert manglende data og IP avbrudd, og klassifiseres som små eller store avvik.

[155] Individuelle avvik fra inklusjons- og eksklusjonskriteria som rapportert av Etterforskeren listes opp.

[156] Andre avvik listes opp og/eller beskrives i hoveddelen til CSRen.

Analysepopulasjon

Populasjon som skal analyseres

[157] Kasuser ekskludert fra enhver analysepopulasjon listes opp med behandlingssekvens, og med eksklusjonsgrunnen. All relevant informasjon dokumenteres fullstendig i CSRen.

[158] I tilfeller hvor kasuser mottar behandlinger som avvek fra de som tildeles i henhold til randomiseringsplanen, utføres analysene i henhold til den mottatte behandlingen i stedet for i henhold til den randomiserte behandlingen.

Farmakokinetisk populasjon

[159] Alle kasuser uten noen store avvik relatert til administrasjon av studiemedikamentet, og hvor PK parametere er tilgjengelig, inkluderes i den farmako-

kinetiske populasjonen. For kasuser med utilstrekkelige PK profiler i noen men ikke alle studiedager, inkluderes parametere fra de tilstrekkelige profilene i analysen.

Farmakodynamisk populasjon

[160] Alle kasuser uten noen store avvik relatert til administrasjon av studie-medikament, og hvor PD parametere er tilgjengelig, inkluderes i den farmakodynamiske populasjonen. For kasuser med utilstrekkelige GIR-profiler i noen men ikke alle studiedager, inkluderes parametere med tilstrekkelige profiler i analysen.

Sikkerhetspopulasjon

[161] Sikkerhetsvurdering baseres på kasuser som mottok en dose av studie-medikamentet (eksponert populasjon), uten å ta hensyn til antall administrerte behandlinger, inkludert kasuser som trakk seg for tidlig.

Demografi og basiskarakteristikker

Kasus demografi karakteristikk, sykehistorie og diagnoser

[162] De følgende dataene samles inn: kjønn, alder ved screening, høyde, vekt og rase. Body mass index (BMI) per kasus utregnes ut i fra kroppsvekt og høydedata:

$$\text{BMI} = \text{kroppsvekt [kg]} \cdot (\text{høyde [m]})^{-2}$$

[163] Alle variabler som omhandler demografi og bakgrunnskarakteristikk listes opp individuelt og oppsummert.

[164] Avvik fra inklusjonskriterier relatert til sykehistorie og diagnoser er listet opp og beskrevet individuelt.

Basis farmakodynamiske parametere

[165] Basis blodglukosenivåer oppsummeres etter sekvens.

Basis sikkerhetsparametere

[166] For sikkerhetsvariabler, den siste planlagte verdien før administrasjon av studiemedikament innenfor perioden eller innenfor studien, ettersom hva som er

gjeldene for variabelen, ble tatt som basisverdi. Hvis basis pre-doseringsverdien sjekkes før dosering så har den sjekkede verdien blitt ansett som basisen og brukt i statistikken.

Omfang av studie behandlingseksponering og overholdelse

[167] Detaljer om dosering av studiemedikamentet og supplerende informasjon er listet opp individuelt og oppsummert hvis det egner seg.

Tidligere/medvirkende medisiner/terapi

[168] Tidligere og medvirkende medisiner/terapi (hvis noen) kodes i henhold til Verdens Helseorganisasjons referanseliste for medisiner (WHO-DRL) og listes opp individuelt.

[169] Analyse av farmakodynamiske variabler

Beskrivelse av farmakodynamisk(e) variable(r)

[170] For å oppnå sammenlignbarhet mellom kasusene ved insulin dosering som avhenger av kroppsvekt har alle verdier for GIR blitt dividert med kasusets kroppsvekt i kg for analyse. Dermed referer alltid GIR under til glukoseinfusjonsraten standardisert til kroppsvekt.

[171] Hoved PD variabel er:

- Området under kurven av glukoseinfusjonsraten standardisert til kroppsvekt over tid $[GIR-AUC_{0-24t} (mg \cdot kg^{-1})]$.

[172] Sekundær PD variabel er:

- Tid (t) til 50 % av $GIR-AUC_{0-24t}$ $[T_{50\%} - GIR-AUC_{0-24t} (t)]$.

[173] De følgende ytterligere PD variablene oppnås:

- Området under kurven av glukoseinfusjonsrate standardisert til kroppsvekt over tid opptil slutten av klemmen $[GIR-AUC_{(0-slutt)} (mg \cdot kg^{-1})]$.
- Fraksjonerte områder under kurven av glukoseinfusjonsrate standardisert til kroppsvekt over tid

$$[GIR-AUC_{(4-20h)}, GIR-AUC_{(0-12h)}, GIR-AUC_{(12-24h)} (mg \cdot kg^{-1})]$$

- Glukoseinfusjonsrate standardisert til maksimal kroppsvekt [GIR_{maks} ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)].
- Tid til GIR_{maks} [$\text{GIR}-t_{\text{maks}}$ (t)].

[174] For å kunne fremskaffe betydningsfull og pålitelig data, oppnås verdien for GIR_{maks} og samsvarende tid for GIR_{maks} fra en utjevnet GIR kurve for hvert kasus.

Hoved-analyse

[175] For å beregne den relative bioeffektiviteten (aktivitet) for $\text{GIR-AUC}_{0-24\text{t}}$ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) analyseres den uttransformerte variabelen med en lineær blandet effekt modell.

[176] Den blandede modellen inkluderer fastsatte uttrykk for sekvens, periode, formulering og tilfeldige uttrykk for kasus innenfor sekvens, med spesifikk formulering mellom-kasus og innenfor-kasus variasjon og kasus-ved-formulering variasjon. Punktvurdering og 90 % konfidens-intervall for formuleringsforholdet (T/R) oppnås basert på Fiellers teorem [Fieller, 1954].

[177] Ekvivalent bioeffektivitet (aktivitet) besluttet hvis konfidens-intervallet for formuleringsforholdet ble plassert innenfor [0,80-1,25].

[178] Antagelser for distribusjonen av variablene er sjekket.

Sekundær analyse/analyse av sekundære variabler

[179] Individuell og gjennomsnittlig GIR-profiler standardisert til kroppsvekt samt gjennomsnittlig prosent av akkumulerte profiler over tid plottes.

[180] PD parametere listes opp individuelt, og beskrivende statistikk lages.

[181] Formuleringsforhold (T/R) med konfidens-grenser oppnås for fraksjonert GIR-AUC ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) og maksimum standardisert glukoseinfusjonsrate [GIR_{maks} ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)] ved å bruke de samsvarende lineære blandede effekt modellene som beskrevet for hoved-analysen.

[182] Tid til 50 % GIR-AUC (t) og tid til GIR_{maks} [$\text{GIR}-t_{\text{maks}}$ (t)] analyseres ikke-parametrisk.

Ytelse av klemmen

[183] Individuelle profiler av blodglukose konsentrasjoner plottes.

[184] Analyse av sikkerhetsdata.

[185] Alle sammendrag av sikkerhetsdata baseres på sikkerhetspopulasjonen.

[186] Den individuelle på-behandling fasen for analyse av sikkerhetsdata starter med den første administreringen av studiemedikament og slutter med EOS besøket.

Uheldige hendelser

[187] Alle AE ble kodet ved å bruke MedDRA (versjon i bruk).

Definisjoner

[188] Behandlingsrelatert AE.

[189] Alle AE ble klassifisert som følger:

- Behandlingsrelaterte AE (TEAE): AE som oppsto under på-behandlingsperioden for første gang eller ble verre under på-behandlingsperioden, hvis tilstedeværende før.
- Ikke-behandlingsrelaterte AE (NTEAE): AE som oppsto utenfor på-behandlingsperioden uten å bli verre under på-behandlingsperioden.

Tildeling av formuleringer

[190] Av hensyn til analyser tildeles hver TEAE den siste formuleringen som gis før starten og/eller forverringen av AE. Hvis en TEAE utvikles med en formulering og forverres under en senere formulering, er den ansett som en TEAE for begge formuleringer.

Manglende informasjon

[191] I tilfellet med manglende eller inkonsekvent informasjon er en AE ansett som en TEAE, med mindre det tydelig kan utelukkes at det er ikke en TEAE (f.eks. ved begrenset data eller annen informasjon).

[192] Hvis startdatoen på en AE er ufullstendig eller manglende, antas det at den har inntruffet etter første administrasjon av studiemedikamentet unntatt hvis ufullstendig data indikerer at AE startet før behandlingen.

Behandlingsrelaterte uheldige hendelser

[193] Alle AE listes opp individuelt. De oppsummeres etter formulering, inkludert et sammendrag etter system organklasse.

Dødsfall, alvorlig eller andre betydelige uheldige hendelser

[194] Hvis noen slike tilfeller, har dødsfall, alvorlige AE, og andre betydningsfulle AE blitt listet opp individuelt og beskrevet i studierapporten i detalj.

Uheldige hendelser som fører til avbrytning av behandling

[195] AE som fører til avbrytning har blitt listet opp individuelt og beskrevet i studierapporten i detalj.

Klinisk laboratorievurderinger

[196] Potensielt klinisk signifikante unormalheter (PCSA) og utenfor-spekteret kriteria defineres i den statistiske analyseplanen til studien. Definisjoner av potensielt klinisk signifikante unormalheter (PCSA) og utenfor-spekteret definisjoner rapporteres etter parameter.

[197] Individuelle data listes opp etter kasus og etter besøk, samt tilleggsinformasjon.

[198] Kasuser med verdier utenfor normale spektre og kasuser med PCSA analyseres etter formulering, og samlet for studieslutt evalueringen. Kasuser med post-basis PCSA har listes opp.

Vitale tegn

[199] Potensielt klinisk signifikante unormalheter (PCSA) og utenfor-spekteret kriteria defineres i den statistiske analyseplanen til studien. Definisjoner av potensielt klinisk signifikante unormalheter (PCSA) og utenfor-spekteret definisjoner rapporteres etter parameter.

[200] Kasuser med PCSA analyseres etter formulering, og samles for studieslutt evalueringen. Kasuser med post-basis PCSA har listes opp.

[201] Rå-verdier og utledede parametere oppsummeres etter formulering, og samles for studieslutt evalueringen. Individuell data har listes opp etter kasus og etter besøk med flagg for unormalheter, samt tilleggsinformasjon.

EKG

[202] Potensielt klinisk signifikante unormalheter (PCSA) og utenfor-spekteret kriteria defineres i den statistiske analyseplanen til studien. Definisjoner av PCSA og utenfor-spekteret definisjoner rapporteres etter parameter.

[203] Kasuser med PCSA ved studieslutt ble samlet analysert. Kasuser med post-basis PCSA har listes opp.

[204] Rå-verdier og utledede parametere ved SCR og ved EOS er samlet oppsummert. Individuell data listes opp etter kasus og etter besøk med flagg for unormalheter, samt tilleggsinformasjon.

[205] Analyse av farmakokinetisk data.

Farmakokinetiske parametere

[206] Faktiske relative tider brukes for å utlede PK parametere.

[207] Hovedvariabelen er

- $\text{INS-AUC}_{0-24t} (\mu\text{U}\cdot\text{t}\cdot\text{ml}^{-1})$.

[208] Sekundær PK variabel er

- Tid (t) til 50 % av INS-AUC_{0-24t} [$T_{50\%} - \text{INS-AUC}_{0-24t}(t)$].

[209] De følgende ytterligere PK variablene utledes:

- Fraksjonert INS-AUC [INS-AUC_{4-20t} , INS-AUC_{0-12t} , $\text{INS-AUC}_{12-24t} (\mu\text{U}\cdot\text{t}\cdot\text{ml}^{-1})$].
- INS-AUC opptil slutten av klemmen [$\text{INS-AUC}_{(0-\text{slutt})} (\mu\text{U}\cdot\text{t}\cdot\text{ml}^{-1})$].
- Maksimal serum insulin konsentrasjon [$\text{INS-C}_{\text{maks}} (\mu\text{U}\cdot\text{t}\cdot\text{ml}^{-1})$].
- Tid til $\text{INS-C}_{\text{maks}}$ [$\text{INS-T}_{\text{maks}}(t)$].

Statistisk analyse

[210] Beskrivende analyser.

[211] Beskrivende statistikk av konsentrasjonsdata presenteres etter protokolltider.

[212] Individuell og gjennomsnittlig insulin konsentrasjonsprofiler plottes.

[213] Serum insulin konsentrasjoner listes opp individuelt og beskrivende statistikk per tidspunkt lages.

[214] Beskrivende statistikk av PK parametere lages etter formulering.

[215] Profiler av C-peptid plottes og beskrivende karakterisert.

[216] Hoved-analyse .

[217] For å beregne relativ biotilgjengelighet for $\text{INS-AUC}_{(0-24t)}$, analyseres den log-transformerte parameteren med en lineær blandet effektmodell.

[218] Den blandede modellen inkluderer fikserte uttrykk for sekvens, periode, formulering og randomiserte uttrykk for kasus innen sekvens, med formulerings-spesifikk mellom-kasus og innenfor-kasus variasjon og kasus-etter-formulering variasjon.

[219] For $\text{INS-AUC}_{(0-24t)}$, oppnås punktvurdering og 90 % konfidens-intervall for formuleringsforholdet (T/R) ved å anslå beregninger og 90 % konfidens-intervall for forskjellen mellom formuleringsnitt innenfor den blandede effekt modellstrukturen, og deretter ved å konvertere den til forholdsskalaen ved antilogaritme transformasjon.

[220] Ekvivalent biotilgjengelighet konkluderes hvis konfidens-intervallet for formuleringsforholdet plasseres innenfor [0,80-1,25].

[221] Analyser av sekundære og supplerende PK parametere.

[222] Tid til 50 %-INS-AUC (t) og tid til maksimal konsentrasjon [$\text{INS-T}_{\text{maks}}(t)$] analyseres ikke-parametrisk.

[223] Log-transformerte fraksjoner av $\text{INS-AUC}_{\text{er}}$ og $\text{INS-AUC}_{(0-\text{slutt})} (\mu\text{U}\cdot\text{t}\cdot\text{ml}^{-1})$ og maksimal serum insulin glargin konsentrasjon [$\text{INS-C}_{\text{maks}} (\mu\text{U}\cdot\text{t}\cdot\text{ml}^{-1})$] analyseres ved å bruke den tilsvarende lineære blandede modellen som beskrevet for hoved-analysen. Punktestimatorer og konfidens-intervall ble rapportert.

C-peptid

[224] Etter tilgjengelighet plottes og karakteriseres beskrivende profiler av C-peptid.

PK/PD analyse

[225] PK/PD analyser utføres på en utforskende måte, hvis det egner seg.

Eksempel 6: Studieresultater

Kasus disposisjon

[226] Totalt 35 kasus, 11 kvinner og 24 menn, screenes hvorav 24 friske kvalifiserte kasuser innrulleres, randomiseres og mottar minst en dose av studiemedikamentet. Av de 24 randomiserte kasusene, trakk 1 kasus seg fra studien av egen vilje etter første dose behandlingsperiode. Tjue (23) kasuser fullførte studien i henhold til protokollen og inkluderes i de farmakodynamiske (PD) og farmakokinetiske (PK) analysene. Alle de 24 behandlede kasusene inkluderes i sikkerhetsvurderingen.

[227] Det er ingen store avvik fra protokollen.

Demografiske karakteristikk

[228] De følgende dataene samles inn: kjønn, alder ved screening, høyde, vekt og rase. Body mass index (BMI) per kasus utregnes fra kroppsvekt og høyde data: $BMI = \text{kroppsvekt [kg]} \cdot (\text{høyde [m]})^{-2}$.

Tabell 3 – Oppsummering av kasus karakteristikk – Sikkerhetspopulasjon

	Statistikk/ Kategori	Kjønn		Alle (N=24)
		Mann (N=17)	Kvinne (N=7)	
Alder (år)	N	17	7	24
	Gjennomsnitt (SD)	34,8 (6,4)	39,1 (5,6)	36,1 (6,3)
	(Min, Maks)	(25; 45)	(32;45)	(25; 45)
Vekt (kg)	N	17	7	24
	Gjennomsnitt (SD)	80,25 (10,42)	64,17 (5,70)	75,56 (11,82)
	(Min, Maks)	(65,9;101,2)	(57,6; 74,2)	(57,6; 101,2)
Høyde (cm)	N	17	7	24
	Gjennomsnitt (SD)	180,6 (6,0)	166,3 (5,1)	176,4 (8,7)
	(Min, Maks)	(171; 189)	(158; 174)	(158; 189)
BMI (kg/m2)	N	17	7	24
	Gjennomsnitt (SD)	24,55 (2,40)	23,19 (1,55)	24,15 (2,24)
	(Min, Maks)	(20,5; 28,3)	(21,4;24,6)	(20,5; 28,3)
Rase [n (%)]	Mørkhudet	1 (5,9)	0 (0)	1 (4,2)
	Kaukasier/hvit	16 (94,1)	7 (100)	23 (95,8)

Klemmeytelse

[229] De to behandlingsgruppene, Lantus U 100 og Lantus U 300, er like med tanke på individenes fastende basis blodglukose konsentrasjoner, som bruktes til å definere individenes glukose klemmenivå. Varigheten av klemmene etter dosering er 30 timer og likt i alle behandlingsperiodene.

Hoved-endepunkt

[230] Ekvivalens i bio-tilgjengelighet (eksponering) for Lantus U 100 og Lantus U 300 ble ikke stadfestet. Ekvivalens i bio-effektivitet (aktivitet) for Lantus U 100 og Lantus U 300 ble ikke stadfestet.

Hoved-variabler

[231] Området under kurven av serum insulin glargin konsentrasjonen over tid fra 0 til 24 timer ($\text{INS-AUC}_{(0-24t)}$) var ikke ekvivalent for Lantus U 100 og Lantus U 300. Eksponeringen var omtrent 40 % mindre med U300. Området under GIR versus tid-kurven fra 0 til 24 timer ($\text{GIR-AUC}_{(0-24t)}$) var ikke ekvivalent for Lantus U 100 og Lantus U 300. Aktiviteten var omtrent 40 % mindre med U300.

Sekundære variabler

[232] Tiden til 50 % av $\text{INS-AUC}_{(0-24t)}$ (t) var liknende for Lantus U 100 og Lantus U 300. Tiden til 50 % av $\text{GIR-AUC}_{(0-24t)}$ (t) var lengre med 0,545 (t) (0,158-1,030) for Lantus U300, som var statistisk signifikant.

Sikkerhet

[233] Ingen alvorlige uheldige hendelser (AE) ble rapportert. Fem (5) kasuser per behandling (test og referanse) rapporterte totalt 14 TEAE, hvor alle var av mild eller moderat intensitet, og løst uten sekvele. Den mest hyppig rapporterte hendelsen var hodepine (4 kasus per behandling) etterfulgt av kvalme, oppkast og feber (1 kasus hver på U 100), og prosedyrerelatert smerte (1 kasus på U300). Det bemerkes at hodepine er en vanlig observasjon for klemmestudier og er relatert til infusjonen av hyper-osmolare glukose-løsninger. Likevel kan ikke en tilknytting til produktene som undersøkes utelukkes. Ingen reaksjon ved injeksjonsstedet ble rapportert.

Konklusjoner

[234] Insulin glargin U 100 og insulin glargin U 300 er ikke ekvivalente i bio-tilgjengelighet (eksponering) og bio-effektivitet (aktivitet). Eksponering og aktivitet etter insulin glargin U300 var omtrent 40 % mindre sammenlignet med eksponeringen og aktiviteten etter administrering av den samme mengden (0,4 U/kg) av insulin glargin U100.

[235] Insulin glargin U300 viste likevel en enda flatere PK (eksponering) og PD (aktivitet) profil enn insulin glargin U100, som er ønskelig for en basal insulin. Disse

overraskende og uventede forskjellene i eksponering og aktivitet mellom insulin glargin U100 og insulin glargin U300 formuleringene etter de samme subkutane dosene til friske kasuser vises effektivt i figurene under. Det bemerkes at blodglukosen på samme tid var konstant.

[236] Administrasjon av insulin glargin U 300 var uten problemer med sikkerhet og toleranse.

Eksempel 7: Studierasjonal for studie som sammenligner den glykodynamiske aktiviteten og eksponeringen av tre forskjellige subkutane doser av insulin glargin U300

[237] Resultatene fra studien med friske kasuser (se eksemplene 1-6) viste inekvivalens i eksponering og effektivitet mellom Lantus® U100 og insulin glargin U300. Kasusene mottok den samme dosen av insulin glargin (0,4 U/kg) for U100 og U300, men levering av den samme enhet-mengden av U300 framskaffet omtrent 40 % mindre eksponering og effekt enn levering av U100. Insulin glargin U300 viste likevel en enda flatere farmakodynamisk profil enn Lantus® U100, som er ønskelig for en basalinsulin.

[238] En ny studie som beskrives i de følgende eksemplene sammenligner derfor den glykodynamiske effekten og eksponeringen til tre forskjellige subkutane doser av insulin glargin U300 versus en standard dose av Lantus® U100 som komparator innenfor rammen av en euglykemisk klemmeteknikken med diabetes type 1 pasienter. Denne studien har til hensikt å tilnærme en U300 dose som er like effektiv som 0,4 U/kg Lantus® U100 som vurdert med parametere av blodglukose fjerning fremskaffet av klemme-teknikken. Insulin glargin eksponering vurderes fra konsentrasjon-tid profiler etter subkutan administrasjon og aktivitet som glukose-bruk per enhet insulin.

[239] Studien er designet for å vurdere den metabolske effekten og eksponeringen av forskjellige insulin glargin U300 doser sammenlignet med en standard dose av Lantus® U100 innenfor rammen av en euglykemisk klemme i kasuser med diabetes mellitus type 1. Studien omfatter 4 behandlinger (R, T₁, T₂ og T₃), 4 behandlingsperioder (TP1-4) og 4 sekvenser. Det er et screening-besøk (D-28 til D-3), 4 behandlingsbesøk (D1 til D2 i TP1 til TP4), og ett studieslutt-besøk (mellom D5 til D14 etter siste dosering) med siste vurderinger av sikkerhetsparametere.

[240] Kasuser er eksponert til hver behandling R, T₁, T₂ og T₃ en gang på en overkrysnings, dobbel-blindet og randomisert måte i henhold til et latinsk kvadrat-design. Dette designet anses som egnet for å evaluere den farmakologiske effekten og eksponeringen av forskjellige insulin glargin U300 doser sammenlignet med Lantus® U100.

[241] Lantus® U100 dosen på 0,4 U/kg som velges for studien er godt karakterisert for å fremskaffe euglykemi i diabetes type 1 pasienter og utforskes enkelt i andre klemmestudier med diabetes type 1 pasienter.

[242] Tre forskjellige doser testes for insulin glargin U300, 0,4, 0,6 og 0,9 U/kg. Dette doserings-spektret muliggjør intrapolering av en omtrentlig ekvivalent dose til 0,4 U/kg Lantus® U100. Dosen på 0,4 U/kg insulin glargin U300 er allerede testet i friske frivillige (se eksemplene 1-6) og ble funnet å være mindre aktiv enn 0,4 U/kg Lantus® U100 innenfor 30 timer, den forhåndsbestemte slutten på observasjons-perioden. Bioaktivitet til 0,4 U/kg insulin glargin U300 som målt ved den totale glukosedisposisjonen var 39,4 % lavere enn den til referansemedikamentet (0,4 U/kg Lantus® U100). En tilsvarende høyere dose av insulin glargin U300, f.eks. 0,6 U/kg insulin glargin U300, er forventet å resultere i en tilnærmet ekvivalent glykodynamisk aktivitet sammenlignet med 0,4 U/kg Lantus® U100. Dessuten muliggjør den proporsjonele dose-eskaleringen utforskning av eksponering og effekt-profiler for dose-proporsjonalitet.

[243] En studie med pasienter med diabetes type 1 unngår forvirrende effekt av endogen insulin og tillater bedre vurdering av eksponering og varighet av virkningen. Videre, mangelen på en analyse som er spesifikk for insulin glargin påtvinger bruken av en analyse som leser all endogen insulin. Dermed vil enhver kilde av tilført insulin annet enn eksogen insulin glargin føre til falske forhøyede insulin konsentrasjoner.

[244] Denne studien har et overkrysningsdesign; for praktiske og etiske grunner vil ikke mer enn 3 U300 doser sammenlignes med Lantus® U100. Vurdering av glykodynamisk aktivitet fra langtidsvirkende insulin-produkter krever et euglykemisk klemme rammeverk for opptil 36 timer som skyldes den utvidete varigheten av virkningen.

[245] Den aktive farmasøytiske ingrediensen, insulin glargin, er den samme i begge formuleringer, U100 og U300. Dosene som brukes i denne studien er innenfor spektret av vanlig bruk. Selv om en generell risiko for hypoglykemi ikke er fullstendig utelukket er den kontrollert av den euglykemiske klemme-teknikken.

Farmakodynamikk

[246] Den farmakodynamiske aktiviteten til insulin glargin evalueres av den euglykemiske klemme-teknikken hos diabetes type 1 pasienter, som er den etablerte standard metoden for å evaluere effekten av eksogent administrerte insulin-produkter på blodglukosedisposisjon.

[247] Parametere som er spesifikke for evaluering av glukosedisposisjon i et euglykemisk klemme rammeverk er kroppsvekt standardisert glukoseinfusjonsrate

(GIR), total glukose disponert, GIR-AUC₀₋₃₆, og tider til en gitt prosentandel av GIR-AUC₀₋₃₆ slik som til 50 % av GIR-AUC₀₋₃₆.

[248] Tilhørende parametere er den maksimale utjevnete kroppsvekt standardiserte GIR, GIR_{maks}, og tid til GIR_{maks}, GIR-T_{maks}.

[249] Varigheten til virkningen av insulin glargin utledes fra tiden mellom doseringer og forhåndsbestemte avvik over det euglykemiske (klemme) nivået.

[250] Glukose-overvåking utføres i 36 timer på grunn av den langtidsvirkende effekten av insulin glargin etter subkutan administrasjon.

Farmakokinetikk

[251] På grunn av den opprettholdende utslippsnaturen av insulin glargin er det en mangel på tydelige topper i konsentrasjonsprofilen. Derfor utregnes tiden til 50 % av INS-AUC (T_{50%} INS_AUC₀₋₃₆) som et mål for tidsplasseringen av insulin glargin eksponeringsprofilen, og INS-C_{maks} og INS-T_{maks} vil fungere som supplerende mål.

Hovedformål med studien

[252] Hovedformålet med studien er å vurdere det metabolske effektforholdet av tre forskjellige insulin glargin U300 doser versus 0,4 U/kg Lantus® U100.

Sekundære formål med studien

[253] Sekundære formål med studien er å vurdere eksponeringsforholdet til tre forskjellige insulin glargin U300 doser versus 0,4 U/kg Lantus® U100, for å sammenligne varigheten av virkningen til forskjellige insulin glargin U300 doser versus 0,4 U/kg Lantus® U100, for å utforske forholdet mellom dose responsen og dose eksponeringen til insulin glargin U300, og for å vurdere sikkerheten og toleransen til insulin glargin U300 i kasus med diabetes type 1.

Eksempel 8: Studiedesign, beskrivelse av protokollen

[254] Fase 1, single-sentrert, dobbel-blindet, randomisert, overkrysningsforsøk (4 behandlinger, 4 behandlingsperioder og 4 sekvenser; latin kvadrat), aktiv kontroll, med en utvaskingsvarighet mellom behandlingsperiodene (5-18 dager, fortrinnsvis 7 dager) hos mannlige og kvinnelige kasuser med diabetes mellitus type 1 som mottar enkelt-doser av insulin glargin med

- 0,4 U/kg Lantus® U100 (= Referanse R)
- 0,4 U/kg Insulin glargin U300 (= Test T₁)
- 0,6 U/kg Insulin glargin U300 (= Test T₂)
- 0,9 U/kg Insulin glargin U300 (= Test T₃)

[255] De fire behandlingene R og T₁₋₃ er gitt i et kryssforsøk i fire behandlingsperioder (TP1 til TP4) med fire sekvenser

- R-T₁-T₂-T₃
- T₃-R-T₁-T₂
- T₂-T₃-R-T₁
- T₁-T₂-T₃-R

som tilfeldig tildeles kasusene (1:1:1:1 forhold)

[256] Varighet på studiedeltagelse

- Total studievarighet for ett kasus: omtrent 4-11 uker (min-maks varighet, avhengig av utvaskingsperioder, unntatt screening).
- Varighet av hver del av studien for ett kasus:
 - Screening: 3 til 28 dager (D-28 til D-3).
 - Behandlingsperiode 1-4: 2 dager (1 opphold over natten).
 - Utvasking: 5-18 dager (fortrinnsvis 7 dager mellom etterfølgende doseringer).
 - Studieslutt-besøk: 1 dag mellom D5 og D14 etter siste medikament administrering.

Eksempel 9: Utvelging av kasus

[257] Antall planlagte kasuser: Minst 24 kasuser skal innrulleres for å ha 20 kasuser som kan evalueres.

Inklusjonskriteria

Demografi

[258]

- I 01. Mannlige eller kvinnelige kasuser, mellom 18 og 65 års alder, inkludert, med diabetes mellitus type 1 i mer enn ett år, som definert av American Diabetes Association (American Diabetic Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;21:5-19).
- I 02. Total insulindose på $< 1,2$ U/kg/dag.
- I 03. Kroppsvekt på mellom 50,0 kg og 95,0 kg inklusivt hvis mann, mellom 50,0 kg og 85,0 kg inklusivt hvis kvinne. Body mass index mellom 18,0 og $30,0 \text{ kg/m}^2$ inklusivt.

Helsestatus

[259]

- I 04. Fastende negativ serum C-peptid ($< 0.3 \text{ nmol/l}$).
- I 05. Glykohemoglobin (HbA1c) $\leq 9.0 \%$.
- I 06. Stabilt insulinregiment i minst 2 måneder før studien (med hensyn til sikkerheten til pasienten og vitenskapelig integritet til studien).
- I 07. Normale funn i sykejournalen og den fysiske undersøkelsen (kardiovaskulært system, bryst og lunger, skjoldbukskjertelen, magen, nervesystemet, hud og slimhinner og muskel-skjelettsystemet), med mindre etterforskeren anser enhver anormalitet til å være klinisk irrelevant og som ikke forstyrrer utførelsen av studien (med hensyn til sikkerheten til kasuset og den vitenskapelige integriteten til studien).
- I 08. Normale vitale tegn etter 10 minutters hvile i liggende posisjon: $95 \text{ mmHg} < \text{systolisk blodtrykk} < 140 \text{ mmHg}$; $45 \text{ mmHg} < \text{diastolisk blodtrykk} < 90 \text{ mmHg}$; $40 \text{ bpm} < \text{hjerterytme} < 100 \text{ bpm}$.
- I 09. Normal standard 12-kanals EKG etter 10 minutters hvile i liggende posisjon; $120 \text{ ms} < \text{PQ} < 220 \text{ ms}$, $\text{QRS} < 120 \text{ ms}$, $\text{QTc} \leq 440 \text{ ms}$ hvis mann, $\leq 450 \text{ ms}$ hvis kvinne.
- I 10. Laboratorieparametere innenfor de normale verdiene (eller definerte screeningterskler for Etterforskerstedet), med mindre Etterforskeren

anslår en anormalitet til å være klinisk irrelevant for diabetes pasienter; likevel burde serum kreatinin være strengt under de øvre laboratorienormene; hepatiske enzymer (AST, ALT) og bilirubin (med mindre kasuset har dokumentert Gilbert syndrom) burde ikke være over 1,5 ULN.

Kun kvinnelige kasus

[260]

- I 11. Kvinnelige kasuser som kan få barn (mindre enn to år post-menopause eller ikke kirurgisk sterilisert i mer enn 3 måneder), må ha en negativ serum β -HCG graviditetstest ved screening og en negativ urin β -HCG graviditetstest ved Dag 1 av TP1 til TP4 og må bruke prevensjon med høy effektivitet, som er definert som de som resulterer i en lav mislykkethetsfaktor (dvs. mindre enn 1 % per år) i henhold til Notatet for retningslinjer på ikke-kliniske sikkerhetsstudier for utførelsen av menneskelige kliniske forsøk for legemidler (CPMP/ICH/286/95, modifikasjoner). I løpet av hele studien må kvinnelige kasuser som kan få barn bruke to uavhengige prevensjonsmetoder, f.eks., diafragma og kondomer dekket med sæddrepende middel. Bruken av en kondom og sæddrepende kremer er ikke tilstrekkelig pålitelig. For post-menopause kvinner som har hatt post-menopause i mindre enn to år, og som ikke er kirurgisk sterile i mer enn 3 måneder, vil hormonstatusen bli fastsatt (FSH > 30 IE/L, østradiol < 20 pg/ml).

Eksklusjonskriteria

Sykehistorie og klinisk status

[261]

- E 01. Enhver historie eller tilstedeværelse av klinisk relevant kardiovaskulær, lunge, gastrointestinal, hepatisk, renal, metabolsk (utenom diabetes mellitus type 1), hematologisk, nevrologisk, psykiatrisk, systemisk (som påvirker hele kroppen), øye, gynekologisk (hvis kvinne) eller infeksjonssykdommer; enhver akutt infeksjonssykdom eller tegn på akutt sykdom.

- E 02. Mer enn en episode av alvorlig hypoglykemi med anfall, koma eller som krever assistanse av en annen person i løpet av de siste 6 månedene.
- E 03. Ofte alvorlige hodepiner og/eller migrene, tilbakevendende kvalme og/eller oppkast (mer enn to ganger i måneden).
- E 04. Blodtap (≥ 300 ml) innenfor 3 måneder før inklusjon.
- E 05. Symptomatisk hypotensjon (hvilket som helst fall i blodtrykk), eller asymptomatisk postural hypotensjon definert som et fall i SBP som tilsvarer eller er større enn 20 mmHg innenfor tre minutter når man går fra liggende til oppreist posisjon.
- E 06. Tilstedeværelse eller historie av en medisinalallergi eller klinisk signifikant allergisykdom i henhold til Etterforskerens vurdering.
- E 07. Sannsynlighet for å trenge behandling i løpet av studieperioden med medikamenter som ikke er tillatt av den kliniske studieprotokollen.
- E 08. Deltagelse i et forsøk med hvilket som helst forsøksmedikament i løpet av de siste tre månedene.
- E 09. Symptomer for en klinisk signifikant sykdom i de 3 månedene før studien, som, i henhold til etterforskerens mening, kan forstyrre hensiktene til studien.
- E 10. Tilstedeværelse av narkotika eller alkohol misbruk (alkoholforbruk > 40 gram/dag).
- E 11. Røyking av mer enn 5 sigaretter eller tilsvarende per dag, ute av stand til å unngå røyking i løpet av studien.
- E 12. Overdrevent forbruk av drikker med xantin-basis (> 4 kopper eller glass/dag).
- E 13. Hvis kvinne, graviditet (definert som positiv β -HCG test), substans som forstyrrer amming.
- E 14. Ethvert medikament (inkludert johannesurt) innenfor 14 dager før inklusjon, eller innenfor 5 ganger elimineringshalveringstiden eller

farmakodynamisk halveringstid til det medikamentet, hvilken enn som er lengst og vanlig bruk av ethvert medikament annet enn insulin den siste måneden før studiestart med unntak av skjoldkirtelhormon, lipid-senkende og antihypertensive medikamenter, og, hvis kvinne, med unntak av hormonell prevensjon eller menopause hormonerstatnings-terapi; enhver vaksinerings innenfor de siste 28 dagene.

Generelle betingelser

[262]

- E 15. Kasuser som, etter etterforskerens vurdering, er lite trolig til å være føyyelig i løpet av studien, eller ute av stand til å samarbeide på grunn av språkproblemer eller dårlig mental utvikling.
- E 16. Kasuser i eksklusjonsperioden av en tidligere studie i henhold til gjeldende reguleringer.
- E 17. Kasuser som ikke kan kontaktes i nødstilfeller.
- E 18. Kasuset er etterforskeren eller enhver under-ettersforsker, forsknings-assistent, farmasøyt, studiekoordinator, eller annet personale derav, som er direkte involvert i utførelsen av protokollen.

Biologisk status

[263]

- E 19. Positiv reaksjon til enhver av de følgende testene: hepatitt B overflate (HBs Ag) antigen, anti-hepatitt B kjerneantistoffer (anti-HBc Ab) hvis forbindelsen har mulige immunaktiviteter, anti-hepatitt C virus (anti-HCV2) antistoffer, antihumant immunsviktivirus 1 og 2 antistoffer (anti-HIV1 og anti HIV2 ab).
- E 20. Positive resultater på urin narkotika screen (amfetamin/metamfetamin, barbitursyrederivater, benzodiazepiner, cannabinoider, kokain, opiater).
- E 21. Positiv alkoholtest.

Spesifikt til studien

[264]

E 22. Kjent hypersensitivitet til insulin glargin og bindemidler.

E 23. Enhver historie eller tilstedeværelse av blodpropp i leggen eller ofte forekomst av blodpropp i leggen i førstegrads slektninger (foreldre, søsken eller barn).

Eksempel 10: Behandlinger

[265] Undersøkellesprodukt

- Insulin glargin

To forskjellige formuleringer med insulin glargin brukes:

- Lantus® U100 løsning for injeksjon som inneholder 100 U/ml insulin glargin (markedsført produkt).
- Insulin glargin U300 løsning for injeksjon som inneholder 300 U/ml insulin glargin.

- Dose:

- Lantus® U100: 0.4 U/kg (= Referanse R).
- Insulin glargin U300: 0.4, 0.6 og 0.9 U/kg (= Test T₁-T₃).

- Beholder: 3 ml glasspatroner.
- Administreringsvei: Subkutan horisontalt 5 cm til høyre og til venstre for navlen.
- Forhold: Fastende.
- Behandlingsvarighet: 1 dag hver periode, enkel dosering.
- Start: 09:00 på Dag 1 (D1) i Behandlingsperiodene 1 til 4 (TP1-4).
- Supplerende behandlinger for 100 % av de inkluderte kasusene fremskaffes.

Tabell 4 – Behandlinger

	Referansebehandling Lantus® U100	Testbehandling Insulin glargin U300
INN	Insulin glargin (rekombinant humant insulin analog)	Insulin glargin (rekombinant humant insulin analog)
Formulering	Patroner for 3 ml løsning U100 1 ml inneholder: 3,637 mg 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg menneskelig insulin [ekvimolar til 100 IE menneskelig insulin], 30 µg sink, 2,7 mg m-kresol, 20 mg glyserol 85 %, HCl og NaOH ad pH 4,0; egenvekt 1,004 g/ml)	Patroner for 3 ml løsning U300 1 ml inneholder: 10,913 mg 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg menneskelig insulin [ekvimolar til 300 IE menneskelig insulin], 90 µg sink, 2,7 mg m-kresol, 20 mg glyserol 85 %, HCl og NaOH ad pH 4,0; egenvekt 1,006 g/ml)
Dosering	0.4 U/kg	• 0.4 U/kg • 0.6 U/kg • 0.9 U/kg
Produsent	sanofi-aventis Deutschland GmbH	sanofi-aventis Recherche & Development, Montpellier, France
Partinummer	Kommersiell formulering, kjøpt gjennom CRO	tbd
INN = international nonproprietary name		

Dosering

[266] Dette er en enkelt doseringsstudie med totalt 4 administreringer av studie-medikamentet. Kasuser randomiseres til forskjellige sekvenser med referanse- og test-behandlinger slik at hvert kasus mottar referanse-behandlingen (R) og hver av test-behandlingene (T₁₋₃) en gang.

[267] Injeksjoner gis til venstre eller til høyre for navlen, med begge steder brukt for separate injeksjoner. En utvaskingsperiode på 5 til 18 dager separerer etterfølgende doseringsdager, fortrinnsvis 7 dager (7 dager mellom etterfølgende doseringer).

Lengden på utvaskingsperioden varierer individuelt som tillater både deltageren og etterforskeren å tilpasse seg deres behov. Av erfaring omfatter 5 dager en minimumsperiode for gjenvinning som gjør det mulig å bruke 1 klemme per uke for en deltager, mens 18 dager representerer en pause på 3 uker mellom doseringsdager, som tillater kasuser friheten til å utføre ikke-studie relaterte forpliktelser, hvis uunngåelig.

[268] IP administrering administreres under fastende forhold; kasuset fortsetter å faste gjennom hele klemmeperioden.

[269] Blodglukose konsentrasjonen er innenfor et spekter på 5.5 mmol/L (100 mg/dL) $\pm$ 20 % uten noen glukoseinfusjon den siste timen før dosering under pre-klemme. Når blodglukosen er stabil i minst 1 time uten noen glukoseinfusjon, administreres IP. IP administrering utføres ikke tidligere enn klokken 09:00 om morgenen og ikke senere enn klokken 14:00 på Dag 1 i behandlingsperiodene 1 til 4. Hvis blodglukosen ikke stabiliseres før klokken 14:00, utføres ikke doseringen. Besøket avsluttes og kasuset bookes inn for et nytt doseringsbesøk 1-7 dager senere.

Per kasus og per dosering brukes en ny patron

[270] IP administrering gjøres av en person som ikke ellers er involvert i studien eller en del av studieteamet ved CRO. Denne personen får randomiseringskoden for å forberede IP administrasjon i samsvar med den åpne randomiseringslisten og doserer kasusene følgelig.

Kalkulering av IP-dosering (insulin glargin)

[271] For å regne ut mengden med insulin glargin som gis hvert kasus fastsettes kroppsvekten (i kg) til ett desimaltegn og mengden med insulin glargin rundes opp eller ned til heltall som vist i de følgende eksemplene for en dose på 0,6 U/kg insulin glargin:

- Et kasus med en kroppsvekt på 75,3 kg mottar 45 U insulin ($75,3 \times 0,6 = 45,18$ som rundes ned til 45);
- Et kasus med en kroppsvekt på 74,4 kg mottar 45 U insulin ($74,4 \times 0,6 = 44,64$, som rundes opp til 45).

[272] Kroppsvekten som registreres under TP1 D1 brukes for utregningen av studiemedikament dosering for alle behandlingsperiodene. Studiemedikament dosen skal ikke forandres hvis vekten til kasuset forandres med mindre enn eller tilsvarende 2 kg mellom TP1 og en av de etterfølgende TPene. Hvis et kasus' kroppsvekt forandres med mer enn 2 kg mellom TP1 og en av de etterfølgende TPene, re-kalkuleres studiemedikament doseringen basert på vekten ved D1 av den respektive behandlingsperioden

Sprøyter og nåler

[273] Kun sprøyter med nåler festet som egner seg for å nøyaktig administrere små mengder med injeksjonsløsninger brukes (f.eks. Becton Dickinson, Ref 305502, Dimensjoner: 1 ML 27G 3/8 0.40x10). Sprøytene skaffes av etterforskeren.

Andre produkter

[274] Andre produkter som brukes under klemmeprosedyren beskrives i Tabell 5.

Tabell 5 – forberedelse for infusjon

Medikament kode	INN	Formulering	Produsent	Dose/administreingsvei
Glukose	Glukose	20 % løsning for infusjon	Sertifisert, valgt av PROFIL	iv infusjon
Intramed	Heparin	Ampulle som inneholder	Sertifisert,	iv infusjon
Heparin		5 mL løsning	valgt av	
Natrium		(5000 IU/mL)	PROFIL	
0,9 % Natriumklorid	Natriumklorid	Løsning	Sertifisert	iv infusjon
			valgt av PROFIL	
Apidra®	Insulin glulisin	100 U/mL for injeksjon	sanofi-aventis	iv infusjon

[275] Glukoseløsning, natriumklorid-løsning, heparin og insulin glulisin fremskaffes av etterforskeren.

[276] Glukoseløsning: 20 % glukoseløsning infunderes med Biostatoren™ for å holde kassets individuelle blodglukose ved det fastsatte mål-nivået. En andre infusjonspumpe (del av Biostatoren™) leverer 0,9 % natriumklorid-løsning for å holde linjen klar. I tilfellet mengden med 20 % glukoseløsning som trengs overgår infusjonskapasiteten til Biostatoren™, engasjeres en andre glukose infusjonspumpe.

[277] Heparin: En lav dose heparinløsning (10.000 enheter heparin/100 mL salt-løsning) brukes via et dobbeltløpet kateter. Heparinløsningen tar opp sammen med blod som brukes for Biostatorens™ blodglukose-målinger i det andre løpet av kateteret og er ment å forhindre blodkoagulering i systemet.

[278] Insulin glulisin: 15 U Apidra® [100 U/mL] gis til 49 mL av saltløsning, hvor 1 mL av kasusets eget blod tilføres for å forhindre adhesjon, som gir en konsentrasjon på 0.3 U/mL, som injiseres ved en individuell rate for å oppnå euglykemi.

Beskrivelse av blindingsmetoder

[279] Kasusene mottar fire forskjellige behandlinger (R, T₁, T₂ og T₃) i et randomisert, blindet og kryssforsøk-design.

[280] For å opprettholde blindingen involveres en tredjeparts ublind person for IP utdeling og administrering. Denne personen er ikke ellers involvert i studien og/eller en del av studieteamet ved CRO, avslører ingen informasjon til noen og forsikres om å opprettholde blindingsforholdene til studien. Han/hun får randomiseringskoden og doserer kasusene følgelig. Forberedelsen av IP og dosering følges og sjekkes av en andre uavhengig person som også har tilgang til randomiseringskoden men er like forpliktet til konfidensialitet.

Metode for å tildele behandlingsgrupper til kasusene

[281] IP administreres i henhold til den kliniske studieprotokollen kun til kasuser som har gitt skriftlig informert samtykke.

[282] Kasuser som oppfyller alle inklusjons/eksklusjons-kriteria tildeles rett før administrasjon av forsøksproduktet på Dag 1 i Behandlingsperiode 1:

- En voksende kasusnummering i henhold til den kronologiske inkluderingsrekkefølgen om morgenen av D1 i behandlingsperiode 1. Det 9-sifrede kasusnummeret består av 3 komponenter (f.eks. 276 001 001, 276 001 002, 276 001 003, osv.), hvor de første 3 sifrene (276) er landsnummeret, de midterste 3 sifrene er stedsnummeret og de siste 3 sifrene er det voksende kasusnummeret innenfor stedet. Kasusnummeret forblir uforandret og gjør det mulig å identifisere kasuset under hele studien
- Et behandlingsnummer i en forhåndsbestemt rekkefølge som følger randomiseringslisten med at det neste egnede kasuset alltid mottar neste behandlingsnummer i henhold til randomiseringslisten

[283] IP administrering er i henhold til den randomiserte behandlingssekvensen.

[284] Kasuser som trekker seg fra studien beholder deres kasusnummer og deres behandlingsnummer, hvis de allerede er tildelt. Erstatningskasuser har et annerledes

identifikasjonsnummer (f.eks., 500 + nummeret til kasuset som sluttet studien). Hvert kasus mottar den samme sekvensen som kasuset som sluttet forsøket.

[285] Mislykkede screening kasuser tildeles et annerledes nummer, f.eks. 901, 902 (som bokføres i CRF kun i tilfellet av en AE som skjer under screening perioden etter signering av informert samtykke).

[286] Bemerkelser: Randomiseringen av et kasus skjer etter at Etterforskeren bekrefter egnetheten til kasuset for studien. Basis parametere er parameterne som er tilgjengelig nærmest mulig doseringen.

Pakking og markering

[287] Insulin glargin U300 løsning forsynes av sanofi-aventis i omgrupperingsbokser med 3 mL patroner.

[288] De respektive IP-numrene er pakket under ansvaret til sanofi-aventis i henhold til god produsentskikk og lokale regulerende krav og forsynt til CRO.

[289] Innholdet av markeringen er i henhold til lokale regulerende spesifiseringer og krav.

[290] Lantus® U100 er kommersielt tilgjengelig og bestilles av CRO.

Oppbevaringsforhold

[291] All IP oppbevares i et egnet låst rom under ansvaret til Etterforskeren, og må være tilgjengelig kun for autorisert personell.

[292] IP må oppbevares ved +2 °C til +8 °C, beskyttet fra lys, og må ikke være fryst.

Tilgang til randomiseringskoden under studien

[293] For å opprettholde blindingen er en tredjeparts ublind person ansvarlig for IP fylling og administrasjon. Denne personen er ikke ellers involvert i studien og/eller en del av studieteamet ved CRO, avslører ingen informasjon til noen og forsikres om å opprettholde blindingsforholdene til studien. Han/hun får randomiseringskoden og doserer kasusene følgelig. Forberedelsen av IP og dosering følges og sjekkes av en andre uavhengig person som også har tilgang til randomiseringskoden men er like forpliktet til konfidensialitet.

[294] I tilfellet av en Uheldig Hendelse blir ikke koden avslørt med mindre omstendigheter hvor kunnskap om Forsøksproduktet er essensiell for behandling av kasuset. For hvert kasus forsynes kode-avslørende materiale som inneholder navnet på behandlingen som konvolutter. Den oppbevares på et trygt sted på stedet gjennom hele

det kliniske forsøket. Sponsoren henter all kode-avslørende materiale (åpnet eller forsegle) ved ferdigstillelse av det kliniske forsøket.

[295] Hvis blindingen er avslørt dokumenterer Etterforskeren åpningsdatoen og grunnen til kode-avsløringen i kildedataene.

[296] Etterforskeren, klinikk farmasøyten eller annet personell som har lov til å oppbevare og forsyne IP er ansvarlig for å forsikre om at IP som er brukt i studien bevares sikkert som spesifisert av Sponsoren og i henhold til de gjeldene regulerende kravene.

[297] All IP forsynes i henhold til den Kliniske forsøksprotokollen og det er etterforskerens ansvar å forsikre om nøyaktig opptegnelse av IP utstedt og returnert opprettholdes.

Medvirkende behandling

[298] Bruken av medvirkende medisiner er ikke tillatt under studien som spesifisert i Eksklusjonskriteria Nr. E14, med unntak av medikamenter som nevnes der, og som stoppes innenfor et gitt tidsrom (se E14) før inklusjon av kasuset på Dag 1 av Behandlingsperiode 1.

[299] For å forhindre forstyrrelse av kasusets vanlige insulin behandling med klemmemålingene må kasusene avstå fra bruk av basal insulin og bytte til

- intermediat eller korttidsvirkende insulinprodukter fra 48 timer før dosering ved D1 av TP1 til TP4, hvis de er på langtidsvirkende insulin produkter, f.eks. Lantus® (insulin glargin), Levemir® (detemir) eller ultralente insuliner,
- korttidsvirkende insulin fra 24 timer før dosering ved D1 av TP1 til TP4 hvis de er på intermediatvirkende produkter, f.eks. NPH-insulin.

[300] Den siste subkutane injeksjonen av korttidsvirkende insulin er ikke senere enn 9 timer før studiemedikament administrering. Kasuser på pumpeterapi avslutter insulin infusjonen om morgenen av Dag 1, minst 6 timer før hver IP administrasjon (rundt klokken 03:00 som antar start av IP administrering ved 09:00).

[301] For symptomatiske uheldige hendelser som ikke setter kasuset sikkerhet i fare (f.eks. hodepine) reserveres medvirkende medisiner for uheldige hendelser av alvorlig intensitet eller av moderat intensitet som varer lenge. Særlig er bruken av acetaminofen/paracetamol forbudt hvis det er en kjent risiko for hepatotoksisitet, eller så snart anormaliteter av lever enzymer inntreffer.

[302] Likevel, hvis en spesiell behandling kreves for hvilken som helst grunn må en nøyaktig opptegnelse holdes på den egnede dokumentformen, inkludert navnet på medikamentet (international nonproprietary name), daglig dosering og varighet av slikt bruk. Sponsoren må informeres innen 48 t via e-mail eller faks, med unntak av behandlingen for hodepine.

[303] Behandling av potensielle allergiske reaksjoner vil være i samsvar med anbefalingene som er publisert et annet sted (Samspon HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis:summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006;117(2):391-397). Avhengig av alvorlighetsgraden til den allergiske reaksjonen kan behandling med antihistaminer, kortikosteroider og epinefrin vurderes.

[304] Behandlingsansvar og overholdelse

- IP overholdelse:
 - IP administreres under direkte medisinsk oppsyn, og et egnet dokument fylles ut av personen som er ansvarlig for utdeling og administrering av IP eller hans/hennes delegat; enhver informasjon om behandlingssekvens eller dose avsløres ikke og dokumentene låses og ingen andre personer involvert i studien vil ha tilgang.
 - IP inntak bekreftes ved analyseresultater fra målbart medikament.
- IP ansvar:
 - Personen ansvarlig for utdeling og administrering av IP eller hans/hennes delegat teller antall patroner som er igjen i pakkene som returneres, og fyller deretter inn Behandlingslogg-skjemaet.
 - Etterforskeren registrerer informasjon om dag og tid for dosering på de(n) egnede siden(e) av Case Report Form (CRF).
 - Kontrollørteamet som har ansvar for studien sjekker deretter CRF-data ved å sammenligne dem med IP og egnede ansvarsskjemaer etter at databasen låses (for å forhindre avblinding av studien).

[305] Brukte patroner oppbevares av Etterforskeren helt til den fullt dokumenterte forsoningen utført med Sponsoren ved studieslutt etter at databasen er låst.

Eksempel 11: Vurdering av utprøvningsproduktet

[306] Den foreliggende studien er designet for å vurdere den metabolske effekten og eksponeringsratioer av tre forskjellige insulin glargin doser mot 0,4 U/kg Lantus® U100, for å sammenligne virkningstiden av forskjellige insulin glargin U300 doser mot 0,4 U/kg Lantus® U100, for å utforske doseresponsen og doseeksponeringsforholdet av insulin glargin U300, og for å vurdere sikkerhet og toleranse av insulin glargin U300 i en euglykemisk klemme-rammeverk hos kasuser med diabetes mellitus type 1.

Farmakodynamikk

Euglykemisk klemme

[307] Den farmakodynamiske effekten av insulin glargin, i hovedsak den totale glukose disposisjonen og varighet av insulinvirksomhet, evalueres ved den euglykemiske klemmeteknikken.

[308] Under den euglykemiske klemmen, arterialisert glukosekonsentrasjon fra veneblod, som reflekterer tilførsel av totalt glukoseforbruk av alle vev, og glukoseinfusjonsraten (GIR) som trengs for å holde et kases' blodglukose konsentrasjon ved mål-nivået (klemmenivå) måles kontinuerlig og dokumenteres ved å bruke Biostatorm™ anordningen (kontinuerlig glukose-overvåkingssystem, Life Sciences Instruments, Elkhart, IN, USA).

[309] Mengden glukose som trengs (GIR-AUC) er et mål på glukoseopptaket av vev (glukose disposisjon eller glukose senkningsaktivitet) mediert av overskuddet av eksogen insulin. Biostatoren™ fastsetter blodglukosenivåer i 1 min. intervaller og justerer glukoseinfusjonsraten i respons til forandringer i blodglukose ved å bruke en forhåndsbestemt algoritme.

Klemmeprosedyre

[310] For å forhindre forstyrrelse av kasesets vanlige insulinbehandling med klemmemålingene, må kasesene avstå fra bruk av basal insulin og bytte til

- intermediat eller korttidsvirkende insulinprodukter fra 48 timer før dosering ved D1 av TP1 til TP4, hvis de er på langtidsvirkende insulin produkter, f.eks. Lantus® (insulin glargin), Levemir® (detemir) eller ultralente insuliner,
- korttidsvirkende insulin fra 24 timer før dosering ved D1 av TP1 til TP4 hvis de er på intermediatvirkende produkter, f.eks. NPH-insulin.

[311] Den siste subkutane injeksjonen av korttidsvirkende insulin er ikke senere enn 9 timer før studiemedikament administrering. Kasuser på pumpeterapi avslutter insulin infusjonen om morgenen av Dag 1, minst 6 timer før hver IP administrasjon (rundt klokken 03:00 som antar start av IP administrering ved 09:00).

[312] Under behandlingsperiodene 1 til 4 (TP1-TP4), mottas kasusene til klinikken om morgenen av D1 etter fasting over natten i minst 10 timer.

[313] Om morgenen av Dag 1 starter pre-klemmen og kasuser kobles til Biostatoren™. Blodglukose konsentrasjoner justeres til 4,4-6,6 mmol/L (80 - 120 mg/dL) og opprettholdes innenfor disse grensene ved hjelp av iv bolus-administrasjon av en hurtigvirkende insulin analog (f.eks. insulin glulisin) og etterfølgende individuell infusjon av glukose etter behov.

[314] 60 min før administrasjon av studiemedikamentet justeres blodglukosen til 5.5 mmol/L (100 mg/dL) $\pm$ 20 % (euglykemisk klemmenivå) uten noen glukoseinfusjon den siste timen for dosering. Infusjon av insulin glulisin avbrytes umiddelbart før administrasjonen av studiemedikamentet.

[315] Når blodglukosen har vært stabil i minst 1 time innenfor et spekter fra 5.5 mmol/L (100 mg/dL) $\pm$ 20 % uten noen glukoseinfusjon, administreres IP (= T0 på D1 i TP1 til TP4, rundt 09:00). Kasuser mottar referanse eller testmedikament (R, T₁₋₃, se Tabell 4) som tildelt ved randomiseringen. Injeksjonene gis til venstre eller til høyre for navlen.

[316] IP administrasjon finner ikke sted tidligere enn klokken 09:00 om morgenen og ikke senere enn klokken 14:00 på Dag 1 i behandlingsperiodene 1 til 4. Hvis blodglukose ikke stabiliseres under pre-klemmen før klokken 14:00, utføres ikke doseringen. Besøket avsluttes og kasuset for nytt tidspunkt for doseringsbesøket 1 - 7 dager senere. IP administrasjon administreres under fastende forhold; kasuset fortsetter å faste gjennom hele klemmeperioden.

[317] Det euglykemiske klemme blodglukose-nivået opprettholdes kontinuerlig ved hjelp av iv infusjon av en glukoseløsning helt til klemmen slutter.

[318] Målet med ethvert basalt insulin supplement er å tilføre eller til og med bytte ut endogen insulin sekresjon mellom måltider. Hos kasuser uten endogen insulin sekresjon, som inviteres til å delta i denne studien, burde eksogen insulin sørge for

akkurat den mengden med insulin som kreves for å avskaffe hepatisk glukose-produksjon. Hvis perfekt tilpasset er det ikke noe behov for ekstra glukose for å kompensere for overflødig insulin. Den resulterende glukoseinfusjonsraten er tilnærmet null. Når insulinvirkningen stopper stiger blodglukose konsentrasjonen. Tidene til starten av stigningen og til blodglukose konsentrasjonene overskrider forhåndsbestemte terskler leses av Biostatoren™.

[319] Utvalgte doser av Lantus® U100 og insulin glargin U300 er over det gjennomsnittlige behovet som igjen produserer noe glukoseetterspørsel som reflekteres i en betydelig GIR opptil 36 timer.

[320] Det tilsvarende parameterindikativ for klemmeytelsen, dvs. presisjonen for å holde blodglukosen ved klemme basisnivået. Et mål for blodglukose variabilitet er variasjonskoeffisienten (coefficient of variance, CV %) per individuelle klemme.

[321] En lav variasjonskoeffisient i blodglukose er et forhåndskrav for skikkelig å kunne vurdere insulin effekten i klemme-rammeverket.

[322] Klemmeperioden burde ikke overskride 36 timer etter injeksjon av studie-medikamentet, den forhåndsdefinerte klemmeslutt.

[323] Kasuser fortsetter å faste under hele glukoseklemme (pre-klemme og klemme) perioden mens de har tilgang til vann etter behag.

[324] I tilfellet blodglukosen passerer 11,1 mmol/L (200 mg/dL) før klemmeslutt i 30 minutter etter avslutning av glukoseinfusjon og etterforskeren bekrefter at enhver mulig feilkilde som fører til falske blodglukose nivåer over 11,1 mmol/L (200 mg/dL) er utelukket, gis insulin glulisin som brukt i pre-IP administreringstiden for klemmen for å forlenge observasjonsperioden til 36 timer. I det tilfellet må sponsoren informeres.

[325] Kasusene kobles fra klemme-rammeverket når blodglukosen er godt innenfor det isoglykemiske spektret.

[326] Deltagerne fortsetter deres pre-studie medisinerings dagen de blir skrevet ut ved TP1 til TP4, dvs. Dag 2.

[327] Effekten av IPene varer rundt 24-26 timer, som forklarer hvorfor deltagerne holdes ved instituttet i 2 dager.

[328] En utvaskingsperiode på 5 til 18 dager separerer etterfølgende doseringsdager, fortrinnsvis 7 dager (7 dager mellom etterfølgende doseringer). Lengden på utvaskingsperioden varierer individuelt som tillater både deltageren og etterforskeren å tilpasse seg deres behov. Av erfaring omfatter 5 dager en minimumsperiode for gjenvinning som gjør det mulig å bruke 1 klemme per uke for en deltager, mens 18 dager representerer en pause på 3 uker mellom doseringsdager, som tillater kasuser friheten til å utføre ikke-studie relaterte forpliktelser, hvis uunngåelig.

[329] Screening og D1 av TP1 er ikke separert med mer enn 28 dager, mens EOS ikke skjer tidligere enn D5 eller ikke senere enn D14 etter siste dosering, respektivt.

Farmakodynamiske prøvetider

[330] Arterialisert veneblod tas kontinuerlig med en rate på 2 mL/t for fastsetting av arteriell blodglukose konsentrasjon hvert minutt under pre-klemmen (før IP administrasjon) og klemmeperioden (opptil 36 timer etter IP administrasjon). Arterialisert veneblodprøver (0,2 mL) for samtidig Biostator™-kalibrering, som er en teknisk forutsetning, samles minst i 30 minutters intervaller etter tilkobling til Biostatoren™ opptil 36 timer etter medisinerings.

Antall farmakodynamiske prøver

[331] Blodglukose måles kontinuerlig under klemmeprosedyren. I tillegg vil minst 74 prøver per kasus og behandlingsperiode samles for kalibrering av Biostatoren etter IP administrasjon. Totalt $74 \times 4 \times 24$ prøver eller 7104 prøver samles (se tabell under).

Tabell 6 – Antall blodprøver og alikvoter per kasus under klemme

Perioder	Glukose ^a	Glukose ^b
TP1	Kontinuerlig	74
TP2	Kontinuerlig	74
TP3	Kontinuerlig	74
TP4	Kontinuerlig	74
Totalt antall av prøver per kasus	Kontinuerlig	296
^a Kontinuerlig glukoseovervåkning ved 2 mL/t for PD		
^b Kalibrering		

[332] Farmakodynamisk håndteringsprosedyre

Tabell 7 – Prøvehåndteringsprosedyrer

Analytt	Blodprøve volum	Håndteringsprosedyrer
Glukose for PD	2 mL/t	Ingen
Glukose for PD	2 mL/t	Ingen
Glukose for kalibrering	200µL	Blod skal fylles inntil kapillæren og deretter inntil prøvekoppen for umiddelbar analyse

Farmakodynamiske parametere

[333] Området under kurven av glukoseinfusjonsrate GIR standardisert til kroppsvekt innen 36 timer (GIR-AUC_{0-36}) og tiden til 50 % av den totale GIR-AUC innen 36 timer ($T_{50\%}$ - GIR-AUC_{0-36}) regnes ut.

[334] Varighet av blodglukosekontroll regnes som tiden i euglykemi fra dosering til avvik over klemme-glukosenivå (100 mg/dL). Tider av kontrollert blodglukose innenfor forhåndsbestemte marginer regnes fra dosering til spesifikke terskler, f.eks. blodglukosenivåer ved 110, 130 og 150 mg/dL.

[335] I tillegg, den maksimale utjevnete kroppsvekt korrigerte GIR (GIR_{maks}) og tiden til GIR_{maks} , $\text{GIR-T}_{\text{maks}}$, vurderes.

[336] Ytterligere supplerende parametere utledes som det egner seg.

Sikkerhet

Demografiske karakteristikk basiser

[337] Demografiske karakteristikk basiser består av:

- Alder (år)
- Kroppsvekt (kg)
- Høyde (cm)
- Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)

[338] Sikkerhetsvurdering ved referanse og under studien

- Fysisk undersøkelse ved screening: kardiovaskulært system, bryst og lunger, skjoldbruskkjertel, mage, nervesystem, hud og slimhinner, og muskel-skjelett system og relevant syke- og kirurgisk historie, diabetes historie (diagnose av diabetes, påbegynnelsen av insulinbehandling, senere komplikasjoner); kun funn som er relevant til studien er dokumentert.
- Tidligere og gjeldene røyke-status.
- Fysisk undersøkelse ved pre-dosering og under studien: kardiovaskulært system, mage og lunger; kun funn som er relevant til studien er dokumentert.
- Kroppstemperatur (øre).

- Vitale tegn: Hjerterytme, respirasjonsfrekvens og systolisk og diastolisk blodtrykk målt etter 10 minutter i liggende hvilende posisjon, hjerterytme og systolisk og diastolisk blodtrykk – også etter 3 minutter i stående posisjon (med unntak av ikke planlagte målinger når tilkoblet til Biostatoren™).

[339] Laboratorietester (under fastende forhold for blodprøver):

- Hematologi: Antall røde blodceller (RBC), hematokrit (Hct), hemoglobin (Hb), antall hvite blodceller (WBC) med differensial (neutrofil, eosinofil, basofil, monocytter og lymfocytter), blodplater, INR og aPTT.
- Biokjemi:
 - Elektrolytter: Natrium, kalium, bikarbonat, klorid, kalsium.
 - Leverfunksjon: AST, ALT, alkalisk fosfatase, gamma-glutamyl transferase (γGT), total og konjugert bilirubin.
 - Nyrefunksjon: kreatinin, BUN.
 - Metabolisme: Glukose, albumin, totale proteiner, totalt kolesterol, triglyserider, HbA1c (ved screening, D1 TP1 og EOS), LDH, amylase, lipase, C-peptid (kun screening).
 - Potensiell muskel toksisitet: Kreatinin fosfokinase (Creatinine phosphokinase, CPK).
 - Serologi: Hepatitt B antigen (HBs Ag), anti-hepatitt B kjerne-antistoffer (anti-HBc Ab), anti-Hepatitt C antistoffer (anti-HCV2), anti-HIV1 og anti-HIV2 antistoffer.
- Arkiv blodprøve: en 5 mL blodprøve samles i en tørr, rødtoppet tube, sentrifugeres ved omtrent 1500 g i 10 minutter ved 4 °C; serumet overføres deretter til tre oppbevaringstuber, som umiddelbart settes lokk på og nedfrysas i en oppreist stilling ved -20 °C. Denne prøven brukes hvis noen uventede sikkerhetsproblemer finner sted for å forsikre at en pre-medikament referanseverdi er tilgjengelig for parametere som ikke tidligere ble evaluert (f.eks., serologi). Hvis denne prøven ikke brukes, ødelegger Etterforskeren den etter Sponsorens godkjenning.

- Urin analyse: Proteiner, glukose, blod, ketonlegemer, pH
 - kvalitativ: En dipstick utføres på en nylig avgitt prøve for kvalitativ påvisning ved å bruke en reagensstripe;
 - kvantitativ: En kvantitativ måling for glukose, protein, erytrocytter og leukocytter målinger kreves i tilfellet urinprøvetesten er positiv for hvilket som helst av parameterne over ved urin dipstick (f.eks. for å bekrefte et positivt dipstick parameter med en kvantitativ måling).
- Urin narkotika screening: Amfetaminer/metamfetaminer, barbitursyrederivater, benzodiazepiner, cannabinoider, kokain, opiater.
- Alkohol blåsetest.
- Graviditets/hormontest (hvis kvinne):
 - β -HCG i blod ved screening,
 - urin β -HCG ved TP1 til TP4, dag 1,
 - FSH/østradiol, hvis post-menopause i mindre enn 2 år, kun ved screening.
- Uheldige hendelser: Rapporteres spontant av kasuset eller observeres av Etterforskeren.
- 12-kanals EKG (automatisk).
- Anti-insulin antistoffer.

[340] Blodprøver for laboratorietester tas under fastende forhold.

EKG metodologi

[341] EKG telemetri

- EKG telemetri overvåkes kontinuerlig av medisinsk personell. All arytmiske hendelser vil dokumenteres ved kopiering og inkluderes i kasusets CRF. Denne dokumenteringen gjør det mulig å diagnostisere hendelsen, hendelsestiden, og varighet, og signeres av Etterforskeren eller delegaten. EKG telemetri

dokumenteringen oppbevares for potensiell re-analyse som tar hensyn til eksponering av utprøvningsproduktet.

[342] Tolv-kanals EKG

- Tolv-kanals EKG registreres etter minst 10 minutter i liggende stilling ved å bruke en elektrokardiografisk anordning (MAC 5500™). Elektrodene plasseres på de samme plassene for hver EKG registrering gjennom studien (festningspunktene til kablene er markert med en uutslettelig pen).
- EKG registreres alltid før PK prøvetakning (hvis noen). PK prøvetakning tas så fort som mulig (innen 15 minutter) etter EKG.
- Hver EKG består av en 10 sekunders registrering av de 12 kanalene samtidig, som fører til:
 - En enkel 12-kanals EKG (25 mm/s, 10 mm/mV) utskrift med HR, PR, QRS, QT, QTc automatisk korrigeringsevaluering, inkludert dato, tid, initialer og nummer til kasuset, signatur fra etterforskeren, og minst 3 komplekser for hver kanal. Etterforskerens medisinske mening og automatiske verdier registreres i CRF. Denne utskriften beholdes på stedet.
 - En digital oppbevaring som muliggjør eventuell videre lesning av en EKG sentral lab: hver digitale fil identifiseres med teoretisk tid (dag og tid DxxTxxHxx), reell dato og reell tid (opptakertid), Sponsors studiekode, kasusnummer (dvs., 3 sifre) og steds og landsnummer hvis relevant.
- Den digitale registreringen, data oppbevaring og overføring (når etterspurt) overholder alle de gjeldene regulerende kravende (dvs., FDA 21 CFR, del 11).

[343] Når vitale tegn, EKG og blodprøver planlegges samtidig som en administrering av utprøvningsproduktet og/eller et måltid, utføres de før administreringen av utprøvningsproduktet og/eller måltidet. Når målinger av vitale tegn, EKG og blodprøver for PK, PD, eller sikkerhet sammenfaller, respekteres den følgende rekkefølgen: EKG, vitale tegn, PD, PK, sikkerhetsprøver; for å respektere nøyaktig tidtaking av PK prøvene (referer til flytskjemaet for godtatte tidsvinduer for PK prøver), de andre målingene gjøres før det planlagte tidspunktet. Evalueringsplanen tilpasses designet til studien.

Lokal toleranse ved injeksjonsstedet

[344] Funn ved injeksjonsstedet (slik som erytem, ødem, papel, herding, vesikler, blemmer) graderes i hovedsak i henhold til en Global Irritasjonsskår. En reaksjon ved et lokalt injeksjonssted med en skår på ≥ 3 i henhold til vurderingsskalaen dokumenteres ytterligere som en uheldig hendelse.

[345] Kasusene bes om å rapportere følelser ved injeksjonsstedet.

Farmakokinetikk

[346] For evaluering av insulin glargin farmakokinetikk, utledes området under insulin-konsentrasjonskurven (INS-AUC) opptil 36 timer, $INS-AUC_{0-36}$ og tiden til 50 % av $INS-AUC_{0-36}$. I tillegg oppnås den maksimale insulinkonsentrasjonen $INS-C_{maks}$, og tid til C_{maks} ($INS-T_{maks}$).

Prøvetakningstider

[347] Blod tas for fastsetting av insulin glargin konsentrasjoner ved tidspunkt 0T, 1T, 2T, 4T, 6T, 8T, 12T, 16T, 20T, 24T, 28T, 32T og 36T etter injeksjon av studiemedikamentet.

[348] Antall farmakokinetiske prøver

Tabell 8 – Antall blodprøver per kasus

Periode	Insulin (glargin)
Behandlingsperiode 1	13
Behandlingsperiode 2	13
Behandlingsperiode 3	13
Behandlingsperiode 4	13
Totalt antall prøver per kasus	52
Totalt antall prøver ^a	52*24=1248
^a forutsatt at 24 kasuser fullfører studien	

Farmakokinetisk håndteringsprosedyre

[349] Den nøyaktige tiden for IP administrasjon og prøvetakning må registreres i CRFen.

Farmakokinetiske parametere

[350] De følgende farmakokinetiske parameterne utregnes, ved å bruke ikke-avdelte metoder for insulin glargin konsentrasjon etter enkelt dosering. Parameterne inkluderer, men er ikke begrenset til de følgende.

Tabell 9 – Liste av farmakokinetiske parametere og definisjoner

Parameter	Medikament/Analytt	Definisjon/Utregning
$C_{\max}$	Insulin	Maksimal konsentrasjon observert
$T_{\max}$	Insulin	Første gang $C_{\max}$ nås
AUC_{0-36}	Insulin	Området under konsentrasjonen versus tidskurven kalkulert ved å bruke trapesmetoden fra tid null til 36 timer etter dosering
$T_{50\%}\text{-}AUC$	Insulin	Tid til 50 % av AUC_{0-36}

[351] Oppsamlet blodvolum

Tabell 10 – Oppsamlet blodvolum

Type	Volum per prøve	Antall prøver	Totalt
Serologi	2 mL	1	2 mL
Hematologi	2,7 mL	5	13,5 mL
Koagulering	2 mL	3	6 mL
Biokjemi	5 mL	3	15 mL
Arkivprøve	5 mL	1	5 mL
Insulin	3 mL	13*4	156 mL
Glukose kalibrering	0,2 mL	74*4	59,2 mL
Kontinuerlig glukose	2 mL/h	40*4	320 mL
β -HCG (hvis kvinne) ^a	0 mL	1	0 mL
FSH/østradiol (hvis kvinne) ^{a,b}	0 mL	1	0 mL
Anti-insulin antistoffer	3 mL	2	6 mL
Totalt			582,7 mL
^a inkluderes i serologi			
^b hvis post-menopause i mindre enn 2 år			

Tiltak for å beskikke blindingen av forsøket

[352] For å opprettholde blindingen involveres en tredjeparts avblindet person for IP utdeling og administrering. Denne personen er ikke ellers involvert i studien og/eller en del av studieteamet ved CRO eller sponsor. Han/hun får randomiseringskoden fremskaffet fra sanofi-aventis og avslører ikke den randomiserte koden eller annen informasjon til noen andre personer. Av sikkerhetsårsaker er randomiseringskoden for behandlingen avblindet for å rapportere til helsemyndighetene om enhver mistenkt uventet uheldig medikamentreaksjon (SUSAR, Suspected Unexpected Adverse Drug Reaction) og rimelig assosiert med bruken av IP i henhold til enten vurderingen til Etterforskeren og/eller Sponsoren.

Sikkerheten til kasusene

[353] Etterforskeren er personen med hovedansvaret for å ta alle klinisk relevante avgjørelser om sikkerhetsspørsmål.

[354] Hvis det anses som nødvendig burde vurderingen til en spesialist imøteses innenfor en rimelig tid (f.eks. akutt nyresvikt, anfall, utslett på huden, angioneurotisk ødem, hjertestans, elektrokardiografiske forandringer, osv.).

Eksempel 12: Studieprosedyrer

[355] Besøksplan
Screening prosedyrer

[356] Screening prosedyrer utføres innen 28 dager opptil 3 dager før inklusjon for å fastsette om kasuset kvalifiserer til deltagelse. Kasuset mottar informasjon om studieformålene og prosedyrene fra Etterforskeren. Kasuset signerer det informerte samtykket før enhver prosess relatert til studien. Registrering av uheldige hendelser starter deretter.

[357] Før screening har kasusene fastet (med unntak av vann) i 10 timer (ekskludert små mengder med karbohydrater som mottiltak mot hypoglykemi, hvis nødvendig).

[358] Screening besøket omfatter de følgende undersøkelsene:

1 Demografi (alder, kjønn, rase, tidligere og gjeldene røyke-status, høyde, vekt, BMI).

2 Fysisk undersøkelse (kardivaskulært system, bryst og lunger, skjoldbruskkjertelen, mage, nervesystemet, hud og slimhinner og muskel-skjelett systemet) og relevant syke- og kirurgisk historie, diabetes historie (diagnose av diabetes, påbegynnelse av insulin-behandling, senere komplikasjoner); kun funn relevant til studien dokumenteres.

3 Relevant tidligere og alle medvirkende behandlinger, gjennomsnittlig insulin-regime de siste 2 månedene før deltagelse i studien.

4 EKG (standard 12 kanals), målinger av vitale tegn (pulsrytme, systolisk og diastolisk blodtrykk målt etter 10 minutter i liggende hvilende posisjon, og etter 3 minutter i stående posisjon), og kroppstemperatur (øre).

5 Laboratorietester med hematologi, HbA1c, C-peptid, klinisk kjemi, serologi, urin analyse, urin narkotika screening, alkohol blåsetest, β -HCG og FSH/østradiol blodtest (kun kvinner, hvis egnet).

[359] En retest innen en uke er tillatt med resultatet fra den siste prøven som avgjørende.

[360] Kasus som tilfredsstiller alle inklusjonskriteria, og ingen av eksklusjonskriteria, egner seg for inklusjonsbesøket.

[361] I tilfellet av mislykkede screeninger, registreres de fundamentale resultatene fra screening undersøkelsen i kildedokumenter.

Inklusjonsprosedyrer (Dag 1 av behandlingsperiode 1)

[362] Kasuser, som kvalifiserer for innskrivning i studien, tas inn til klinikken i en fastende forfatning om morgnen av D1 av TP1 omtrent klokken 07:00.

[363] Inklusjonsundersøkelsen utføres på den første doseringsdagen (D1, TP1) og inkluderer de følgende undersøkelsene:

Fysisk undersøkelse med oppdatert sykehistorie (AEer), tidligere/medvirkende medisiner og kroppstemperatur fra øret.

Kroppsvekt, BMI (høyde målt ved screening).

EKG (standard 12 kanals), målinger av vitale tegn (pulsrytme, systolisk og diastolisk blodtrykk målt etter 10 minutter i liggende hvilende posisjon, og etter 3 minutter i stående posisjon).

Laboratorietester med hematologi, klinisk kjemi, urin analyse, urin narkotika screening, alkohol blåsetest, β -HCG og FSH/østradiol blodtest (kun kvinner, hvis egnet).

Hvert kasus får tildelt økende identifiseringsnumre i henhold til den kronologiske rekkefølgen på hans/hennes inklusjon i studien.

[364] Randomisering skjer på D1/TP1 etter bekreftelse av at kasuset kvalifiserer av Etterforskeren. Hvis mer enn et kasus randomiseres samtidig, randomiseres kasusene etter hverandre i henhold til den kronologiske rekkefølgen på inkluderingen om morgenen av Dag 1/TP1, dvs. kasuset med det laveste kasusnummeret blir tildelt det neste tilgjengelige randomiseringsnummeret.

[365] Resultater fra laboratorietester på D1/TP1 er basisverdiene og antatt som bekreftende, med unntak av β -HCG urintest (basert på prøvetakning under screening besøket), som alle må være negative.

[366] Hvis et kasus tilslutt inkluderes tas en blodprøve for arkivering og for bestemmelse av anti-insulin antistoffer (kun på D1/TP1)

Beskrivelse etter besøkstype

[367] Behandlingsperiodene 1-4 (D1 til D2)

[368] For å forhindre forstyrning av kasusets vanlige insulin-behandling med klemme-målingene, avstår kasusene fra å bruke basale insulin og bytter til

- Intermediat eller korttidsvirkende insulinprodukter fra 48 timer før dosering ved D1 av TP1 til TP4, hvis de er på langtidsvirkende insulin produkter, f.eks. Lantus® (insulin glargin), Levemir® (detemir) eller ultralente insuliner,
- Korttidsvirkende insulin fra 24 timer før dosering ved D1 av TP1 til TP4 hvis de er på intermediatvirkende produkter, f.eks. NPH-insulin

[369] Den siste subkutane injeksjonen av korttidsvirkende insulin er ikke senere enn 9 timer før studiemedikament administrering. Kasuser på pumpeterapi avslutter insulin

infusjonen om morgenen av Dag 1, minst 6 timer før hver IP administrasjon (rundt klokken 03:00 som antar start av IP administrering ved 09:00).

[370] Ved ankomst til klinikken bes kasusene forsikre om at de ikke har noen klinisk relevante forandringer i fysisk helse siden det forrige besøket, at de har etterfulgt de generelle og diett restriksjonene som definert i protokollen og at de har byttet insulin-behandling, hvis nødvendig. Brudd på studiekriteriene ekskluderer kasuset fra videre deltagelse i studien. Avhengig av typen brudd, kan kasuset kun ekskluderes fra den enkelte studiedagen, som tillater en endring av studiedagen en gang, eller hele studien.

[371] Enhver forandring i helseforhold og det medvirkende medikamentet til kasuset siden forrige besøk er registrert i kasusets sykejournal (kilde) og CRFen.

[372] Om morgenen kort tid etter administrering av studiemedikamentet (D1 av hver TP) registreres kroppsvekt, vitale tegn, 12-kanals EKG, EKG overvåkning og kroppstemperatur, en urin analyse en urin narkotika screen og alkohol screen utføres.

[373] Mengden med insulin glargin som trengs til injeksjon regnes ut i henhold til kasusets kroppsvekt.

[374] Hematologi analyseres for pådratt anemi på Dag 1 av Behandlingsperiode 3. Hvis positiv utvides utvaskingsintervallet mellom Behandlingsperiode 3 og 4 til de maksimalt tillatte 18 dagene eller starten av TP4 vil utsettes til hematologiske parametere normaliseres. En ytterligere hematologisk vurdering gjøres på Dag 1 av Behandlingsperiode 4.

[375] Kasuser forblir fastende (med unntak av vann) til slutten av den euglykemiske klemmen.

[376] Kasuser forberedes deretter for starten på pre-klemme prosedyrene med tre vene-linjer som er festet til en anordning som automatisk leser glukose (Biostator™) og forblir i en halvveis-hvilende stilling gjennom hele varigheten av prøveperioden. Omtrent klokken 07:30 føres en kanyle inn i en dorsal håndvene eller lateral håndleddsvene på venstrearmen og tilkoples Biostatoren™ for å kontinuerlig kunne ta arterialisert veneblod for bestemmelse av blodglukose konsentrasjon. Venstrehånden plasseres i en oppvarmet boks («Hot-Box»), som sørger for en lufttemperatur på omtrent 55 °C, som muliggjør arterialisering av veneblod. En andre vene-linje plasseres i den antecubitale venen på venstrearmen og brukes for å samle prøver for insulin- og referanse blodglukose bestemmelse. En tredje kanyle settes inn i en vene på den kontralaterale underarmen som gjør det mulig å injisere 0,9 % saltløsning og 20 % glukoseløsning med en pumpe i Biostatoren™ eller insulin glulisin med en ekstern pumpe.

[377] Fra innsettingen av vaskulære katetre opptil 60 minutter før administrasjon av studiemedikamentet omtrent klokken 09:00 på D1, opprettholdes blodglukosenivået innenfor 4,4 til 6,6 mmol/L (80-120 mg/dL, pre-klemme). Avhengig av blodglukose-

nivået, gis ytterligere intravenøse bolus-injeksjoner av insulin glulisin for å holde blodglukosen innenfor mål-spektret. I timen før administrasjon av studiemedikamentet gis ingen intravenøs bolus-injeksjon før klemme-slutt.

[378] Ytterligere blodprøver for fastsettingen av blodglukose tas med minst 30 min. intervaller for å sjekke den mot en laboratoriereferanse basert på glukose oksidase-metoden. Hvis nødvendig re-kalibreres Biostatoren™ i henhold til resultatene fra laboratoriereferanse-metoden.

[379] Insulin infusjonsrater justeres individuelt. Samtidig som blodglukosen holdes ved målnivået, minimeres både insulin og glukose infusjonsratene under klemmens kjørefase. Insulin glulisin løsningen infunderes ved hjelp av en høypresisjons infusjonspumpe (Terumo Spritzenpumpe TE 311™), 20 % glukose løsning tilføres av en høypresisjons infusjonspumpe (Terumo Infusionspumpe TE 171™).

[380] Klemmenivået justeres 60 minutter før administrasjon av studiemedikamentet for å opprettholde blodglukosen ved rundt 5,5 mmol/L (100 mg/dL) helt til slutten av klemme-perioden. Pre-klemmen forlenges og IP administrasjon utsettes til klokken 14:00 i tilfellet mål-glukosenivået ikke nås under kjøre-fasen (pre-klemme). Hvis mål-glukosenivået ikke etableres innen klokken 14:00, avsluttes besøket og kasuset kan bookes inn for et nytt doseringsbesøk 1-7 dager senere.

[381] Insulin glulisin infusjon avsluttes rett før administrasjon av studiemedikamentet. Den føres insulinprøver for PK tas rett etterpå. Omtrent klokken 09:00 administreres studiemedikamentet (Tabell 4), enten

- referansebehandlingen (R, 0,4 U/kg Lantus® U100)
- eller testbehandlingen (T₁₋₃) ved et peri-umbilicalt sted.

i henhold til randomiseringsplanen, ved å bruke en standardisert hudfolds-teknikk.

[382] Under klemmen tas 12-kanals EKG 2 og 12 timer etter injeksjon av IP ved klemme-slutt.

[383] Studiemedikamentet administreres fortrinnsvis av samme person gjennom hele studien. Slutten av injeksjonen definerer tidspunkt null (T0), som definerer starten av den etterfølgende klemme-perioden og PK prøvetakning.

[384] Hver klemme observasjonsperiode varer 36 timer og ender dermed rundt klokken 21:00 på D2, den forhåndsbestemte klemmeslutten. Etterpå frakobles kasusene fra det euglykemiske klemme-rammeverket når blodglukosen er godt innenfor det isoglykemiske spektret, får et måltid og deres vanlige insulin-behandling.

[385] I tilfellet blodglukosen passerer 11,1 mmol/L (200 mg/dL) under klemme-perioden 30 minutter etter opphøret av glukoseinfusjonen og etterforskeren bekrefter at

mulige feilkilder som kan føre til feilaktige blodglukosenivåer over 11.1 mmol/L (200 mg/dL) utelukkes, gis den hurtigvirkende insulin-analogen (f.eks. insulin glulisin) som brukes under pre-IP administrasjonsperioden av klemmen for å forlenge klemmeperioden til 36 timer for farmakokinetisk blodprøvetaking. I dette tilfellet må sponsoren informeres. Deretter frakobles kasusene fra det euglykemiske klemmerammeverket når blodglukosen er godt innenfor det isoglykemiske spektret, får et måltid og deres vanlige insulin-behandling.

[386] Reaksjoner ved injeksjonsstedet vurderes 15 minutter samt én time etter injeksjonen av studiemedikamentet og dokumenteres som en AE hvis en skår på ≥ 3 observeres i henhold til skåringsskalaen.

[387] Før utskrivelse serveres et måltid etter ønske og den vanlige insulin-behandlingen vil gjenopptas. Vitale tegn (hjerterytme; systolisk og diastolisk blodtrykk målt etter 10 minutter i liggende, hvilende posisjon, og etter 3 minutter i stående posisjon) gjentas og blodglukosen måles (blodglukose-målingen må være over 80 mg/dL). Kasusene skrives ut på D2 av TP1 til TP4 etter at etterforskeren har forsikret seg om at de har det bra.

[388] Studieslutt-besøk

[389] Kasusene kommer tilbake for et studiesluttbesøk (EOS) mellom D5 og D14 etter siste dosering ved TP4. Kasusene har fastet (med unntak av vann) i 10 timer. EOS omfatter de følgende undersøkelsene:

Fysisk undersøkelse (vekt, kroppstemperatur) med oppdatert sykehistorie
EKG, målinger av vitale tegn.

[390] Laboratorietester med hematologi, HbA1 c, biokjemi, urin analyse, og, hvis kvinne, en β -HCG blodtest.

[391] Enhver inntruffet AE eller medvirkende medisinerings som er tatt siden TP4.

Blodprøve for anti-insulin antistoff fastsettelse

[392] Etterforskeren forsikrer om at basert på alle tilgjengelige kliniske resultater, så kan kasuset trygt skrives ut fra studien.

Studierestriksjon(er)

[393] Kasusene avslutter deres vanlige insulin-behandling på Dag -2 til -1, avhengig av typen insulin som brukes (langtidsvirkende, NPH, intermediat). Deretter

kontrolleres blodglukosenivåer kun ved flere subkutane injeksjoner av vanlige kortidsvirkende insulin.

[394] Vanlig kortidsvirkende insulin-behandling gjenopptas etter utskrivning på Dag 2 i TP1 til TP4.

[395] Kasusene tar ingen medvirkende medisiner, som vil forstyrre den metabolske kontrollen eller insulin-sensitiviteten hos kasusene gjennom studien og i de to ukene før studien.

[396] Konsumering av alkoholholdige drikker, grapefrukt-jus, og stimulerende drikker som inneholder xantin-derivater (te, kaffe, Coca Cola-lignede drikker, sjokolade) er ikke tillatt 24 timer før administrering av hvert studiemedikament helt til slutten av klemmen.

[397] Appelsinjus eller lignende karbohydrater gis som korrigerende midler for hypoglykemi under klemmen hvis den ikke tilstrekkelig motvirkes med intravenøs glukoseinfusjon når tilkoblet til Biostatoren™.

[398] Ingen anstrengende fysisk aktivitet tillattes innen 2 dager før hver administrering av studiemedikamentet.

[399] Kasuser som røyker 5 eller mindre sigaretter per dag inkluderes i studien og kasuser kan røye under studien, men unntak av på D1 og D2 av TP1 til TP4.

[400] På screeningdagen kommer kasusene til enheten etter å ha fastet over natten i minst 10 timer (med unntak av en liten mengde karbohydrater for å motvirke hypoglykemi, hvis nødvendig).

[401] Om morgenen av Dag 1 i TP1 til TP4 innskrives kasusene til klinikken etter å ha fastet over natten i minst 10 timer og forblir fastende til slutten av klemmeperioden i Dag 2. Et måltid etter ønske serveres etter slutten av klemmen.

[402] Væske-tilførsel er minst 2500 mL for hver 36-timers periode.

Definisjon av kildedata

[403] Alle evalueringene listet opp under rapporteres i CRFen og støttes av identifisert kilde dokumentasjon som er underskrevet på en passende måte, som angår:

- Kasus identifisering.
- Sykehistorie (i tilfellet allergisk reaksjon).
- Klinisk undersøkelse, vitale tegn, kroppsvekt og høyde, kroppstemperatur.
- Laboratieevalueringer, EKG.
- Farmakokinetiske tidspunkt.
- Datoer og tidspunkt på besøk og evalueringer.
- Uheldige hendelser.
- IP administrering.

- Tidligere/medvirkende medisinerer.
- Start/slutt på klemme-perioden, klemme-data.

Eksempel 13: Statistiske hensyn

Fastsettelse av prøvestørrelse

[404] Hovedformålet med studien var å evaluere var å evaluere den relative metabolske effekten for insulin glargin gitt som en dose på U100 (R) og tre forskjellige doser av U300 (T_1 til T_3). Basert på data fra studien PKD10086, kan en verdi på omtrent 0,375 forventes for SD_{within} for $GIR-AUC_{\text{end of clamp}}$ på en naturlig log-transformert skala. For hensikten å regne ut prøvestørrelse brukes innen-kasus SDer på mellom 0,325 og 0,425. Tabell 11 viser den maksimale unøyaktigheten (i form av gjennomsnitt som oppnås med 90 % sikkerhet, for et totalt antall kasus N på mellom 16 og 24, forutsatt at en sann innen-kasus SD med verdier på mellom 0,325 og 0,425 for log $GIR-AUC_{0-36}$.

Tabell 11 – Maksimal unøyaktighet for hvilket som helst parvise forhold

Konfidensnivå: 90% Sikkerhet: 90%			Maksimal bredde 90% CI for et observert forhold tilsvarende		
Innen-kasus SD på log skala	Totalt antall kasuser	Maksimal unøyaktighet (%)	0,6	0,8	1
	16 20 24	19,7 17,5 15,9	(0,48;0,75) (0,49;0,73) (0,50;0,71)	(0,64;1,00) (0,66;0,97) (0,67;0,95)	(0,80;1,25) (0,82;1,21) (0,84;1,19)
0,350	16 20 24	21,0 18,7 17,0	(0,47;0,76) (0,49;0,74) (0,50;0,72)	(0,63;1,01) (0,65;0,98) (0,66;0,96)	(0,79;1,27) (0,81;1,23) (0,83;1,21)
0,375	16 20 24	22,4 19,9 18,1	(0,47;0,77) (0,48;0,75) (0,49;0,73)	(0,62;1,03) (0,64;1,00) (0,65;0,98)	(0,78;1,29) (0,80;1,25) (0,82;1,22)
0,400	16 20 24	23,7 21,1 19,2	(0,46;0,79) (0,47;0,76) (0,48;0,74)	(0,61;1,05) (0,63;1,01) (0,65;0,99)	(0,76;1,31) (0,79;1,27) (0,81;1,24)
0,425	16 20 24	24,9 22,3 20,3	(0,45;0,80) (0,47;0,77) (0,48;0,75)	(0,60;1,07) (0,62;1,03) (0,64;1,00)	(0,75;1,33) (0,78;1,29) (0,80;1,25)

[405] Med 20 kasuser, hvis den virkelige innen-kasus SDen for $GIR-AUC_{0-36}$ er så mye som 0,375, vil behandlingsforholdet estimeres med en maksimal unøyaktighet på 19,9 % (dvs. 90 % CI vil være 0,8 og $1/0,8 = 1.25$ ganger det observerte forholdet), med 90 % sikkerhet.

24 kasus vil inkluderes for å ha 20 ferdige kasus.

Kasus beskrivelse

Disposisjon av kasus

[406] Et detaljert sammendrag av kasus-forklaring inkluderer antall kasus inkluder, randomisert, eksponert (dvs. som mottok enhver mengde av studiemedikamentet), ferdigstilt (dvs. kasus som fullførte alle studiebehandlingsperioder), avbrutte sammen med hovedgrunnene for avbrytningen, er laget.

[407] Kasus disposisjon ved det siste besøket presenteres i en liste som inkluderer sekvensgruppe, disposisjonsstatus ved studieslutt med dato for siste administrasjon av studiemedikamentet, dato for siste besøk, grunn til avbrytelsen. Alle som trakk seg fra studien, som skjer under eller etter den første administreringen av studiemedikamentet, er fullstendig dokumentert i hoveddelen av den kliniske studierapporten (clinical study report, CSR).

Protokoll avvik

[408] Før låsing av dataene fra studien undersøkes avvikene fra den Kliniske Forsøksprotokollen med hensyn til kriteriene definert for definisjon av populasjoner og andre studiekriterier inkludert:

- inklusjons- og eksklusjonskriteria;
- behandlingsoverholdelse
- overholdelse av den Kliniske Forsøksprotokollen med hensyn til forbudte terapier;
- overholdelse av den Kliniske Forsøksprotokollen med hensyn til intervall mellom besøk og den totale varigheten av behandlingen; og
- om planlagte aktiviteter og sikkerhetsevalueringer ble utført, osv.

[409] Inkluderte avvik inkluderer men er ikke begrenset til:

- kasus uten noen evalueringer (av noen variabler) etter randomisering;
- kasus som ikke er eksponert;
- kasus uten noen evaluering av hoved-variabler (hvis relevant);
- kasus som ble med i studien selv om de ikke tilfredsstilte inklusjonskriteriene;
- kasus som utviklet avbrytningskriterier i løpet av studien men som ikke ble avsluttet;
- kasus som mottok feil behandling eller feil dose;
- kasus som mottok et forbudt medvirkende medikament.

[410] Store avvik listes opp og oppsummeres.

Analyse populasjon

[411] Alle eksklusjoner fra analyse populasjoner (farmakodynamikk, farmakokinetikk og/eller sikkerhet) er fullstendig dokumentert i CSRen.

[412] Kasuser ekskludert fra enhver analyse-populasjon listes opp med behandlingssekvens og med grunnen for eksklusjonen. All relevant informasjon dokumenteres fullstendig i CSRen. Frekvenser av kasus, generelt og per behandling, for analyse-populasjonene tabuleres.

[413] For tilfellet hvor kasus har mottatt behandlinger som skiller seg fra de som er tildelt i henhold til randomiseringsplanen, utføres analysene i henhold til den mottatte behandlingen i stedet for i henhold til den randomiserte behandlingen.

Farmakodynamisk populasjon

[414] Alle kasus uten noen store avvik relatert til administrasjon av studie-medikament, og hvor PD parameterne er tilgjengelig, inkluderes i den farmakodynamiske populasjonen. For kasus med utilstrekkelige PD profiler for én men ikke begge behandlingsperioder, inkluderes parametere fra de tilstrekkelige profilene i analysen.

[415] For kasus som mottar (av sikkerhetsgrunner) insulin glulisin innen observasjonsperioden på 36 timer etter IP-dosering, brukes kun farmakodynamisk data tatt opptil administrasjonstidspunktet for insulin glulisin.

Eksklusjon fra farmakodynamisk analyse

[416] Alle eksklusjoner fra den farmakodynamiske analysen listes opp sammen grunnen. Eksklusjoner bestemmes og dokumenteres basert på gjennomgangen av dataene før låsing av databasen og avblinding.

Sikkerhets-populasjon

[417] Alle kasusene som eksponeres for enhver komparativ studiebehandling, uten hensyn til mengden av administrert behandling, inkluderes i sikkerhets-populasjonen.

Farmakokinetiske populasjoner

[418] Alle kasus uten noen store avvik relatert til administrasjon av studiemedikament, og hvor PK parameterne er tilgjengelig, inkluderes i den farmakokinetiske populasjonen. For kasus med utilstrekkelige PK profiler for én men ikke begge behandlingsperioder, inkluderes parametere fra de tilstrekkelige profilene i analysen.

[419] Den bioanalytiske analysen for insulin glargin forstyrres av andre insuliner som insulin glulisin. Derfor ekskluderes farmakokinetiske data for insulin glargin for disse kasusene som har mottatt (av sikkerhetsgrunner) insulin glulisin under klemme-observasjonsperioden på 36 timer etter IP administrasjon.

Demografi og basis karakteristikk

Kasus demografikarakteristikk, sykehistorie og diagnoser

[420] De følgende dataene oppsamles: kjønn, alder, høyde, vekt og rase. Basis body mass index (BMI) per kasus regnes ut fra pre-doserings vekt og høyde data:

$$\text{BMI} = \text{kroppsvekt [kg]} / (\text{høyde [m]})^2$$

[421] Alle variabler som omhandler demografisk og bakgrunns karakteristikk listes opp individuelt og oppsummeres for studie populasjonen.

[422] Avvik fra inklusjonskriterier relatert til sykehistorien og diagnoser listes opp og beskrives individuelt.

Basis sikkerhetsparametere

[423] Som sikkerhetsvariabler tas den siste planlagte verdien før administrasjon av studiemedikamentet innenfor perioden eller innenfor studien, hva som er gjeldende for variabelen, som basisverdien. Hvis basis pre-doseringsverdien sjekkes igjen før dosering, betraktes den re-sjekkede verdien som basisen og brukes i statistikken.

Omfang av eksponering for studiebehandling og overholdelse

[424] Detaljer om dosering av studiemedikament og supplerende informasjon listes opp individuelt og oppsummeres hvis det egner seg.

[425] Individuelle totale doser av insulin glargin oppsummeres etter behandling.

Tidligere/medvirkende medisiner/terapi

[426] Tidligere og medvirkende medisiner/terapi (hvis noen) kodes i henhold til Vedens helseorganisasjons medikament referanseliste (World Health Organization-Drug Reference List, WHO-DRL, siste versjon i bruk når databasen låses) og listes opp individuelt.

[427] Medvirkende insulin medisinering (subkutan) listes opp separat.

[428] Insulininfusjon eller bolus gitt når som helst under klemme-prosedyren listes opp eller plottes over tid på en individuell måte. Insulininfusjon eller bolus gitt etter dosering under klemme-prosedyren listes opp på en individuell måte.

Analyse av farmakodynamiske variabler

[429] Alle farmakodynamiske analyser inneslutter data fra den farmakodynamiske populasjonen. Ingen justeringer av alfa-nivået gjøres for flere analyser.

[430] For farmakodynamikk av insulin glargin registreres blodglukose-konsentrasjonen og glukoseinfusjonsraten (GIR) kontinuerlig under klemme-prosedyren.

[431] Statistiske analyser sammenligner test-behandlinger (T_1 til T_3) med referanse-behandlingen (R).

Beskrivelse av farmakodynamiske variabler

[432] For å oppnå sammenlignbarhet mellom kasusene ved insulin dosering som avhenger av kroppsvekt har alle verdier for GIR blitt dividert med kasusets kroppsvekt

i kg for analyse. Dermed referer alltid GIR under til glukoseinfusjonsraten standardisert til kroppsvekt, med mindre noe annet nevnes.

Hoved PD-variabel

[433] Den følgende PD-variabelen er ansett som den viktigste

- Området under kurven av glukoseinfusjonsraten standardisert til kroppsvekt over tid $[GIR-AUC_{0-36} \text{ (mg*kg)}]$.

[434] $GIR-AUC_{0-36}$ regnes ut i henhold til rektangulær-regelen for den trinnvise konstante funksjonen med tidsskalaen i minutter.

Sekundære PD variabler

[435] De følgende PD-variablene utledes og anses som sekundære:

- Tid (t) til 50 % av $GIR-AUC_{0-36}$ $[T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36} \text{ (t)}]$.
- Maksimal utjevnet glukoseinfusjonsrate standardisert til kroppsvekt $[GIR_{maks} \text{ (mg*min/kg)}]$.
- Første gang etter dosering til å nå GIR_{maks} $[GIR-T_{maks} \text{ (t)}]$.
- Varighet av euglykemi (Tiden til økningen av utjevnet blodglukose-profil over klemmenivå) utregnes som tiden fra dosering til den siste verdien av den utjevnede blodglukose konsentrasjonskurven ved eller under 105 mg/dL.
- Varighet av kontrollert blodglukose med forhåndsbestemte marginer defineres som tiden fra doseringen til den siste verdien av den utjevnede blodglukose konsentrasjonskurven ved eller under
 - 110 mg/dL
 - 130 mg/dL
 - 150 mg/dL

Utjevning

[436] Maksimumspunktet til den ubearbeidete kroppsvekt-standardiserte GIR er utsatt for støy i GIR-justeringen. Dermed baseres deriveringen til GIR_{maks} og tiden til GIR_{maks} på en LOESS (locally weighted regression in smoothing scatterplots) utjevningsteknikk for de ubearbeidete kroppsvekt-standardiserte GIR-dataene. På grunn av den forventede morfologien av GIR-profilene som kjent fra Lantus®, brukes en utjevnings-faktor på 6 % (SAS®, PROC LOESS, faktor 0,06).

[437] Blodglukosenivåer kan også være utsatt for støy. Derfor baseres varigheten av euglykemi og varigheten av blodglukosekontroll på en LOESS (locally weighted regression in smoothing scatterplots) utjevningsteknikk for de ubearbeidete blodglukosenivåene. På grunn av den forventede morfologien, brukes en utjevningsfaktor på 6 % (SAS®, PROC LOESS, faktor 0,06).

[438] I tilfellet en utilstrekkelig utjevning, brukes en annerledes utjevningsfaktor for en ytterligere analyse.

Ytterligere PD-variabler

[439] Ytterligere parametere utledes, som

- Tid til slutten av glukoseinfusjon, som det siste tidspunktet etter dosering med GIR over null.

[440] Ytterligere PD-variabler utledes hvis det menes som nødvendig for tolkningen av resultatene.

Hoved PD analyse

[441] Før analysen beskrevet under log-transformeres $GIR-AUC_{0-36}$ (naturlig log).

[442] Log-transformert $GIR-AUC_{0-36}$ analyseres med en lineær blandet effektmodell med fikserte uttrykk for sekvens, periode og behandling

$$\log(\text{parameter}) = \text{sekvens} + \text{periode} + \text{behandling} + \text{feil}$$

og med en ustrukturert R behandlingsmatrise (i, i) varianser og kovarianser for kasus innen sekvensblokker, ved å bruke SAS PROC MIXED.

90 % konfidens-intervall (CI) for forholdet av behandlings geometriske gjennomsnitt (T_1/R , T_2/R , T_3/R) oppnås ved å beregne estimer og 90 % CI for forskjellen mellom behandlings-gjennomsnitt innenfor rammen av den lineære blandede effektmodellen, og deretter ved å konvertere forholdet av geometriske gjennomsnitt ved antilog-

transformasjon. Ekvivalens konkluderes hvis 90 % CI for forholdet er fullstendig innenfor ekvivalens referanseintervallet 0,80 til 1,25.

[443] Opplisting av individuelle forhold (test-behandlinger versus referanse-behandling) fremskaffes med tilsvarende deskriptiv statistikk.

Sekundær analyse/analyse av sekundære variabler

Deskriptiv fremvisning for GIR profiler

[444] Individuelle kroppsvekt-standardiserte GIR ($\text{mg} \cdot \text{min}/\text{kg}$) plottes for ubearbeidete, utjevnete og kumulative rå-verdier.

[445] Gjennomsnittlig og median kroppsvekt-standardiserte GIR-profiler samt median prosentandel av kumulative profiler over tid, plottes etter behandling.

[446] Kumulative plott dekker tiden mellom dosering til klemme-slutt.

Deskriptive fremvisninger for deriverte PD-parametere

[447] PD-parametere listes opp individuelt, og deskriptiv statistikk genereres etter behandling.

[448] Behandlingsforhold for sekundære PD parametere.

[449] Behandlingsforhold (T_1/R , T_2/R , T_3/R) med konfidens-grenser deriveres for maksimal standardisert glukoseinfusjonsrate [GIR_{maks} ($\text{mg} \cdot \text{min}/\text{kg}$)] ved å bruke samsvarende lineære blandede effektmodeller som beskrevet over for hoved-analysen. Utforskende sammenligninger mellom behandlingene baseres på konvensjonelle bioekvivalenskriterier (90 % konfidens-grense 0,80 til 1,25).

[450] Fordelingen av $\text{GIR} \cdot T_{\text{maks}}$ -verdier representeres med histogramplott for hver behandling. I tillegg fremvises et histogram over forskjellene i $\text{GIR} \cdot T_{\text{maks}}$ mellom test- og referanse-behandling.

Behandlingsforskjeller for sekundære PD-parametere

[451] $T_{50\%}\text{-GIR-AUC}_{0-36}$ (t) analyseres ikke-parametrisk basert på Hodges-Lehmann-metoden for parvis sammenligning av behandlinger. Cier for parvise behandlingsforskjeller ($T1\text{-R}$, $T2\text{-R}$, $T3\text{-R}$) i medianer deriveres. Fordelingen av $T_{50\%}\text{-GIR-AUC}_{0-36}$ -verdier representeres med histogramplott for hver behandling. I tillegg fremvises et histogram over forskjellene i $T_{50\%}\text{-GIR-AUC}_{0-36}$ mellom behandlingene ($T1\text{-R}$, $T2\text{-R}$, $T3\text{-R}$).

[452] Fordelingen av GIR- T_{maks} -verdier representeres med histogramplott for hver behandling. I tillegg fremvises et histogram over forskjellene i GIR- T_{maks} mellom test- og referanse-behandlinger.

[453] Varighet av euglykemi og av blodglukose-kontroll fremvises med histogramplott. Behandlingssammenligninger utføres ikke-parametrisk.

Ytelsen av klemmen

[454] Individuelle profiler av blodglukose-konsentrasjoner plottes.

[455] Varighet av klemmen deriveres per klemme som tiden mellom dosering og klemme-slutt i timer.

[456] Individuell variabilitet i blodglukose per klemme deriveres som variasjonskoeffisienten (CV %) av blodglukose-verdier mellom individuell start og individuell slutt på klemmen (eller første administrasjon av insulin glulisin under klemmen). Individuell gjennomsnittlig blodglukose-nivå per klemme deriveres som det aritmetiske gjennomsnittet av blodglukose-verdier mellom individuell start og individuell slutt på klemmen (eller første administrasjon av insulin glulisin under klemmen).

[457] Parametere listes opp individuelt og oppsummeres deskriptivt innenfor behandlingen.

Analyse av sikkerhetsdata

[458] Sikkerhetsevalueringen baser på gjennomgang av individuelle verdier (potensielt klinisk signifikante anormaliteter), deskriptiv statistikk (oppsummeringstabeller, grafisk) og hvis nødvendig på statistiske analyser (egnete beregninger, konfidens-intervaller). «Potentially Clinically Significant Abnormalities» (PCSA) kriteria brukes i henhold til standardkriteria hos sanofi-aventis. Kriteria dokumenteres i den statistiske analyseplanen i denne studien. Sikkerhetsanalysen utføres i henhold til sanofi-aventis standarder relatert til analyse og rapportering av sikkerhetsdata fra kliniske forsøk.

[459] Alle sikkerhetsanalyser inneholder data fra sikkerhets-populasjonen.

[460] For all sikkerhetsdata deles observasjonsperioden inn i segmenter av tre forskjellige typer:

- Pre-behandlingsperioden defineres som tiden mellom når kasuset gir informert samtykke og den første administrasjonen av studiemedikamentet.

- På-behandlingsperioden defineres som tiden fra (første) administrasjon av studiemedikamentet opptil 72 timer senere.
- Post-behandlingsperioden defineres som tiden etter på-behandlingsperioden til enten den (første) administrasjonen av studiemedikament i den neste perioden eller slutten av oppfølgingsperioden.

Uheldige hendelser

[461] Alle AEer kodes ved å bruke MedDRA (siste versjon i bruk når databasen låses).

[462] De følgende fortegnelsene fremskaffes for alle uheldige hendelser:

- Opplisting av alle uheldige hendelser (etter kasus).
- Opplisting av kommentarer relatert til uheldige hendelser.

Definisjoner

[463] For sikkerhetsdata deles observasjonsperioden inn i segmenter av tre forskjellige typer:

- Pre-behandlingsperioden defineres som tiden mellom når kasuset gir informert samtykke og den første administrasjonen av studiemedikamentet.
- På-behandlingsperioden defineres som tiden fra (første) administrasjon av studiemedikamentet opptil 72 timer senere.
- Post-behandlingsperioden defineres som tiden etter på-behandlingsperioden til enten den (første) administrasjonen av studiemedikament i den neste perioden eller slutten av oppfølgingsperioden.

Behandlingsrelaterte uheldige hendelser

[464] Alle AEer klassifiseres som følgende:

- Behandlingsrelaterte AE (TEAE) er enhver AE med påbegynnelse (inkludert forverring) under en på-behandlingsperiode.

- Ikke-behandlingsrelaterte AE (NTEAE) er enhver AE som ikke er klassifisert som TEAE:
 - Pre-behandlings AE, definert som AEer som utvikles (eller forverres) under pre-behandlingsperioden før første dose av studiemedikamentet.
 - Post-behandlings AE, definert som AEer som utvikles under en post-behandlingsperiode uten forverring under en på-behandlingsperiode.

Tildeling av behandlinger

[465] Av hensikt til analysen tildeles hver TEAE til den siste behandlingen som er gitt for begynnelsen (eller forverringen) av AEen. Hvis en TEAE utvikles på én behandling og forverres under en senere behandling, betraktes den som behandlingsrelatert for begge perioder.

Manglende informasjon

[466] I tilfeller med manglende eller inkonsekvent informasjon regnes en AE som en TEAE, med mindre det tydelig kan utelukkes at det ikke er en TEAE (f.eks. ved delvis datoer eller annen informasjon).

[467] Hvis startdatoen for en AE er ufullstendig eller mangler, antas det at den inntraff etter første administrasjon av studiemedikament med mindre en ufullstendig dato indikerer at AEen begynte før behandlingen.

[468] Behandlingsrelaterte uheldige hendelser

[469] Behandlingsrelaterte uheldige hendelser listes opp og oppsummeres etter behandling:

- Oversikt over TEAEer (antall og prosentandeler av kasus med minst én TEAE, alvorlig TEAE, TEAE som fører til avslutning, dødsfall (hvis noen)).
- Oppsummering av alle behandlingsrelaterte uheldige hendelser etter hoved organsystem klasse og foretrukket uttrykk (antall og prosentandeler av kasus med minst en TEAE) («i tekst tabell»)
 - tabell uten antall hendelser (for hoveddelen av den kliniske studierapporten),
 - tabell med antall hendelser (for appendiksen av den kliniske studierapporten),
 - tabell med antall kasus per formulering (U100, U300) og av kasus generelt (for appendiksen av den kliniske studierapporten).

- Opplisting av kasus som fremviser behandlingsrelaterte uheldige hendelser etter behandling, organsystem klasse og foretrukket uttrykk.

Dødsfall, alvorlig og andre betydelige uheldige hendelser

[470] I tilfeller av ethvert tilfelle, opplistes dødsfall, alvorlige AEer og andre betydelige AEer individuelt og beskrives i studierapporten i detalj.

Uheldige hendelser som fører til avbrytelse av behandling

[471] I tilfellet av en hendelse lages individuelle kasuslistinger for alle uheldige tilfeller som fører til avbrytelse av behandling.

Kliniske laboratorieevalueringer

Hematologi og biokjemiske data

[472] Laboratorium sikkerhetsparametere måles på D1 av behandlingsperiode 1 og ved EOS. Per timeplan vurderes disse sikkerhetsparametere under på-behandlingsperioden (med unntak av hematologi ved TP3 og TP4).

[473] Verdiene som skal brukes som basis (hematologi og biokjemi) er verdiene som samles på D1 pre-dosering under den første behandlingsperioden. Hvis noen av de planlagte basistestene repeteres for noen kasus betraktes de siste sjekkede verdiene som basis, forutsatt at de utføres før den første IP administreringen.

[474] De følgende tabeller og opplister fremskaffes:

- Deskriptiv statistikk av rå-data og forandringer fra basis (inkludert % forandring for kreatinin).
- En spesifikk opplisting av individuell data fra kasus med post-basis PCSAer vil fremskaffes, sorteres etter funksjon og tidspunkt for måling.
- All individuell data, inkludert etter-kontrollerte verdier, for planlagt hematolog og biokjemi, listes opp etter biologisk funksjon og tidspunkt for måling. Hvis noen, inkluderes data fra ikke-planlagte laboratorietester i opplistingen. I disse opplistingene, flagges individuell data når de er lavere eller høyere enn de nedre eller øvre laborategrensene og/eller når de når den absolutte grensen for PCSA kriterier, når definert.

- En oppstilling av leverfunksjonsdata for kasus, som opplever minst en av de følgende:
 - minst ett tilfelle av ALT > 3 ULN og minst ett tilfelle av total bilirubin > 2 ULN under studien med minst an av dem før første dose,
 - konjugert bilirubin > 35 % total bilirubin og total bilirubin > 1,5 ULN vil fremskaffes på den samme prøver etter første dose, uten hensyn til definisjonen av på-behandlingsfasen.
- En oppstilling relatert til en økning i ALT $\geq$ 2 ULN fremskaffes, inkludert særlig informasjon om narkotikabruk, syke- og kirurgisk historie, alkohol vaner, triggerfaktorer, hendelsesdetaljer med ALT verdier, assosierte tegn og symptomer.
- En oppstilling av definisjoner av utenfor-spekter fremskaffes.

[475] I oppstillingene av kasus med PCSAer, leverfunksjonsdata, CPK og eosinofiler uttrykkes som flere av de samsvarende ULN.

Data fra urin analyse

[476] Alle kvalitative urin-testresultater (dipstick), inkludert etter-kontrollerte verdier, listes opp.

Vitale tegn

Blodtrykk og hjerterytme

[477] Hjerterytme og systolisk og diastoliskblodtrykk (SBP og DBP) måles etter 10 minutter i liggende, hvilende posisjon og også etter 3 minutter i stående posisjon, med unntak av når de er tilkoblet Biostatoren™.

[478] Verdiene som brukes som basisverdier er verdiene fra D1 pre-dose evalueringen for hver behandlingsperiode. Hvis noen av de planlagte basistestene repeteres for ethvert kasus, betraktes de siste kontrollerte verdiene som basis, forutsatt at de ble utført før IP administreringen.

[479] For hjerterytme og blodtrykk utregnes ortostatisk forskjeller som forandringen fra liggende til stående posisjon.

[480] For alle parametere vil en «på-behandlings»-analyse utføres inkludert alle ikke-planlagte verdier og re-sjekkede verdier.

[481] De følgende tabeller og opplistinger fremskaffes:

- Oppsummeringstabeller av antall kasus med PCSAer fremskaffes som insidens-tabeller av post-basis PCSAer, uten hensyn til den normale eller unormale statusen av basisen.
- For hjerterytme og blodtrykk (liggende og stående posisjoner), oppsummeres rå-data og forandringer fra basis (kun liggende posisjon) i deskriptiv statistikk, for behandlingstype (posisjon) hver parameter og tidspunkt, basert på planlagte predose målinger og definert basis.
- All individuell data, inkludert ikke-planlagte og re-sjekkede verdier, listes opp (liggende, stående, ortostatisk forskjell). I alle opplistingene flagges verdier når de når grensene til PCSA kriteria, når definert.
- En data opplisting av individuell post-basis PCSA fremskaffes.
- Kommentarer relatert til evalueringen av vitale tegn listes også opp i Appendiksen, hvis noen.

Kroppsvekt, body mass index, og kroppstemperatur

[482] Verdiene som skal brukes som basis for kroppsvekt og BMI er verdiene samlet på D1 av TP1.

[483] Verdiene som skal brukes som basis for kroppstemperatur er verdiene samlet på D1 av hver TP.

[484] Individuell data listes opp med inkludert flagg (kun vekt) for verdier når grensene for PCSA kriteria nås.

EKG

[485] Hjerterytme, PQ-, QRS- og QT-intervaller og korrigert QT (QTc) fra automatisk lesing analyseres som rå-parameter-verdier og forandring fra basis.

[486] Verdiene som skal brukes som basis er verdien fra Dag 1 predose av hver periode. Hvis noen av de planlagte basistestene repeteres for ethvert kasus, betraktes de re-sjekkede verdiene som basis, forutsatt at de ble utført før medikament-administrering den perioden.

[487] For alle parametere utføres en på-behandlingsanalyse ved å bruke all post-basis vurderinger som er gjort under på-behandlingsperioden, inkludert re-sjekkede

verdier. Antall kasus med post-basis PCSA fremskaffes i oppsummerings-tabeller uten hensyn til den normale eller unormale statusen av basisen, etter behandlingsgruppe.

[488] Rå-data for alle parametere og forandring fra basisen oppsummeres i deskriptiv statistikk etter parameter, behandling og tidspunkt for måling.

[489] Individuell data, inkludert re-sjekkede verdier, listes opp, sortert etter behandling, kasus, besøk og tidspunkt for måling. I disse opplistingene, flagges verdier som når grensene for PCSA kriteria.

[490] En opplisting av individuell data fra kasuser med post-basis PCSAer fremskaffes, sortert etter type måling og sortert etter kasus, periode, og tidspunkt for måling.

[491] I tillegg, fremskaffes en separat opplisting av hjerteprofilen til kasuser med forlenget QTc (>450 ms for menn og >470 ms for kvinner) eller forandringer fra basis i QTc > 60 ms (for menn og kvinner) og en opplisting av kasus med minst en anormalitet i kvalitative vurdering (dvs. unormal EKG) etter den første doseringen.

Andre relaterte sikkerhetsparametere

Fysisk undersøkelse

[492] Opplisting av kommentarer relatert til fysisk undersøkelse fremskaffes, hvis noen

Lokal toleranse ved injeksjonsstedet

[493] Frekvensfordeling etter behandling fremskaffes for nivåer av lokal toleranse ved injeksjonsstedet. Individuell data listes opp. Innenfor hvert kriterium og behandling regnes et kasus med deres mest alvorlige resultat.

Allergiske reaksjoner

Opplister for allergiske reaksjoner

[494] Ethvert tilfelle av allergisk reaksjoner dokumenteres som uheldige hendelser med detaljert supplerende informasjon. Alle tilfeller beskrives i detalj i den kliniske studierapporten.

[495] Individuelle tilfeller og all supplerende data listes opp.

Allergi sykehistorie og familie sykehistorie

[496] Allergi sykehistorie og familie sykehistorie dokumenteres for kasus med ethvert tilfelle av en potensiell allergisk reaksjon. Alle detaljer av allergi sykehistorien og av allergi familie sykehistorie listes opp på individuell basis.

Anti-insulin antistoffer

[497] En sammendragstabell fremskaffes med antall kasus for anti-insulin antistoff resultater under studien og fra undersøkelser etter studien. Individuell kasus opplisting fremskaffes.

Analyse av farmakokinetisk data

Farmakokinetiske parametere

[498] Listen over PK-parametere vises over. I tillegg deriveres $T_{50\%}$ -AUC₀₋₃₆ for insulin i sammenheng med den statistiske analysen.

Statistisk analyse

[499] Farmakokinetiske parametere av insulin glargin listes opp og oppsummeres ved å bruke minst aritmetiske og geometriske gjennomsnitt, standard avvik (SD), standard feil av gjennomsnittet (SEM), variasjonskoeffisient (CV%), minimum, median og maksimum for hver behandling.

[500] Alle farmakokinetiske analyser inneholder data fra samsvarende farmakokinetiske populasjoner som definert over. Ingen justering av alfa-nivået gjøres for flere analyser.

[501] Statistiske analyser sammenligner test-behandlinger (T_1 til T_3) versus referanse-behandlingen (R).

Analyse av behandlingsforhold

[502] Analysen utføres for AUC₀₋₃₆ for insulin glargin. Før alle analysene beskrevet over, log-transformeres (naturlig log) AUC₀₋₃₆ verdiene.

[503] Log-transformerte parametere analyseres med en lineær blandet effektmodell med fikserte uttrykk for sekvens, periode og behandling

$$\log(\text{parameter}) = \text{sekvens} + \text{periode} + \text{behandling} + \text{feil}$$

og med en ustrukturert R behandlingsmatrise (i, i) varianser og kovarianser for kasus innenfor sekvensblokker, ved å bruke SAS PROC MIXED.

[504] Estimat og 90 % konfidens-intervall (CI) for behandlingsforholdets geometriske gjennomsnitt (T_1/R , T_2/R , T_3/R) oppnås ved å beregne estimat og 90 % CI for forskjellen mellom behandlingsgjennomsnitt innenfor rammeverket av den lineære blandete effektmodellen, og deretter å konvertere forholdet mellom geometriske gjennomsnitt med antilog transformasjon. Bioekvivalens konkludres hvis 90 % CI for forholdet er fullstendig innenfor 0,80 til 1,25 ekvivalens referanseintervall.

[505] Opplister av individuelle behandlingsforhold (T_1/R , T_2/R , T_3/R) fremskaffes med samsvarende deskriptive statistikk.

[506] $T_{50\%}$ -AUC₀₋₃₆ for insulin.

[507] Fordelingen av $T_{50\%}$ -AUC₀₋₃₆-verdier for insulin representeres med histogram-plott for hver behandling. I tillegg fremskaffes et histogram over forskjellene i $T_{50\%}$ -AUC₀₋₃₆ mellom behandlingene (T_1/R , T_2/R , T_3/R).

[508] $T_{50\%}$ -AUC₀₋₃₆ (t) analyseres ikke-parametrisk.

[509] Doseeksponeringsforhold for insulin glargin U300.

Deskriptive analyser av doseeksponeringsforhold

[510] Doseeksponeringsforhold for insulin glargin U300 beskrives grafisk ved

- plott per kasus av eksponering over total dose per kasus,
- plotts per kasus av eksponering over dose per kg kroppsvekt,
- plotts per kasus av dose-normalisert eksponering over dose per kg kroppsvekt (dose-normalisering til 0,6 U/kg).

[511] Hvis det anses som nødvendig for tolkning av resultatene, tilføres ytterligere deskriptive analyser.

Statistiske analyser av doseeksponeringsforhold

[512] For AUC av insulin glargin utregnet for test-behandlingene T_1 - T_3 , evalueres doseeksponeringsforholdet ved å bruke den empiriske styrkemodellen (PK-parameter = $a \cdot \text{dose}^b$), sammen med en «estimat»-tolkning, i henhold til anbefalingene i Gough et al. (Gough K, Hutchison M, Keene O et al. Assessment of dose proportionality: report from the pharmaceutical industry. Drug Information Journal 1995; 29:1039-1048).

[513] Den empiriske styrkemodellen fremskaffer et enkelt og tolkbart mål på graden av uproporsjonalitet, som kan brukes både til å bekrefte proporsjonalitet og til å vurdere den farmakokinetiske og kliniske signifikansen til hvert startsted. Analysen av dose-proporsjonalitetsstudier imidlertid, krever estimering i stedet for signifikans-testing for at den farmakokinetiske og kliniske signifikansen av enhver uproporsjonalitet kan vurderes.

[514] Styrkemodellen tilpasses på den log-transformerte skalaen ved å bruke en tilfeldig koeffisient styrkemodell for dose (i U/kg kroppsvekt):

$$\log(\text{parameter}) = (\log(\alpha) + \alpha[i]) + (\beta + \beta[i]) \cdot \log(\text{dose})$$

hvor $\log(\alpha)$ og β er populasjonsavskjæringen og stigningen, respektivt, og $\alpha[i]$ og $\beta[i]$ er de tilfeldige avvikene fra α og β , respektivt, for det i-ende kasuset.

[515] Estimerer for β med 90 % konfidensintervall oppnås via estimert generalisert minste kvadratsmetode i SAS®/PROC MIXED prosedyren, med begrenset maksimal sannsynlighet (REML, restricted maximum likelihood) estimerer av kovariant-parametere. Estimerer og 90 % konfidensintervaller for β brukes videre for å oppnå estimerer og 90 % konfidensintervaller for økningen av PK-parametere assosiert med en r-ganger økning i dose ($r=1.5$ og $r=2.25$ [dvs. høy dose/lav dose]), ved å eksponentiere r til styrken av β -estimatet og konfidens-grensene.

[516] Hvis det er tegn til at modellen ikke passer, brukes den blandede effektmodellen (som brukt for analysen av behandlingsforhold) for analysen. Estimerer med 90 % CI for parameter-økning assosiert med parvis doseøkninger oppnås ved først å beregne estimerer med CI for parvise forskjeller mellom doser i rammen av den blandede effektmodellen, og deretter å konvertere forholdene ved å bruke antilog-transformasjon.

PK/PD analyse

[517] Hvis egnet lages grafiske framvisninger (spredningsdiagram) for å utforske PK/PD-forholdet.

Eksempel 14: Studieresultater

Kasusdisposisjon

[518] Totalt 24 kasus med diabetes mellitus type 1 ble innskrevet, randomisert og mottok minst en dose av studiemedikament. Av de 24 randomiserte kasusene, trakk 2 seg fra studien av egen vilje. Tjueto (22) kasus fullførte studien i henhold til protokollen og ble inkludert i de farmakodynamiske (PD) og farmakokinetiske (PK) analysene. Alle 24 behandlede kasus ble inkludert i sikkerhetsevalueringen.

[519] Det var ingen store protokoll-avvik.

Demografiske karakteristikk

[520] De følgende dataene (Tabell 12) ble hentet inn: kjønn, alder ved screening, høyde, vekt og rase. Body mass index (BMI) per kasus ble regnet ut fra kroppsvekten og høydedata: $BMI = \text{kroppsvekt [kg]} \cdot (\text{høyde [m]})^{-2}$.

Tabell 12: Demografi					
Kjønn	BMI (kg/m ²)	Vekt (kg)	Alger (år)	Rase(n) [%]	N
5 F, 19 M	25,55 1,99 (SD) min 20,5 : maks 28,3	79,38 9,67 (SD) min 57,3 : maks 94,3	42,6 10,0 (SD) min 19 : maks 60	Kaukasier / hvit 24 [100]	N 24

Klemme-ytelse

[521] Ved de fire behandlingsperiodene for hvert kasus, R (Lantus U100), T1 (0,4 U/kg HOE901-U 300), T2 (0.6 U/kg HOE901-U 300) og T3 (0.9 U/kg HOE901-U 300), var de individuelle basis blodglukose konsentrasjonene før insulin medisinerer like, som definerer klemmenivået ved 100 mg/dL. Varigheten av observasjonsperioden for klemmene etter dosering var 36 timer og den samme for alle behandlingsperioder.

Hoved endepunkt

[522] Ekvivalens i bio-tilgjengelighet (eksponering) og bio-effektivitet (aktivitet) for R og T ble ikke fastslått.

Hoved-variabler

[523] Området under serum insulin glargin konsentrasjonskurven over tid fra 0 til 36 timer ($INS-AUC_{(0-36t)}$) var ikke ekvivalent for R og T1 og T2 og omtrent ekvivalent med T3. Eksponeringen ble estimert til å være mindre med omtrent 37 % med T1, mindre enn rundt 43 % med T3 og lignende med T3, sammenlignet med R.

[524] Området under GIR versus tidskurven fra 0 til 36 timer ($\text{GIR-AUC}_{(0-36t)}$) var ikke ekvivalent for R og T1 og T2 og omtrent ekvivalent med T3. Det eksogene glukoseforbruket som krevedes for å opprettholde blodglukosekontroll ble estimert til å være mindre med omtrent 88 % med T1, 67 % med T2 og omtrent lik med T3.

Sekundære variabler

[525] Tiden til 50 % av $\text{INS-AUC}_{(0-36t)}$ (t) med R var omtrent 14 t og dermed kortere sammenlignet med rundt 16 t, 16 t og 19 t med T1, T2 og T3, respektivt.

[526] Tiden til 50 % av $\text{GIR-AUC}_{(0-36t)}$ (t) med R var omtrent 12 t og dermed kortere sammenlignet med rundt 17 t, 18 t og 20 t med T1, T2 og T3, respektivt.

Sikkerhet

[527] Ingen alvorlige uheldige hendelser (AE) eller trekk fra studien på grunn av AEer ble rapportert. To kasus på R, 2 på T1 og 4 på T3 rapporterte totalt 8 TEAEer, hvor alle var av mild til moderat intensitet, og løst uten sekvele. Den vanligste rapporterte hendelsen var hodepine. Av bemerkning er hodepine en vanlig observasjon for klemme-studier og relateres til infusjonen av hyper-osmolariske glukoseløsninger. Likevel kan ikke en kobling til utprøvningsproduktet utelukkes. Ingen reaksjoner ved injeksjonsstedet ble rapportert med T1, T2 og T3, mens 2 kasus på R utvikler knapt merkbare erytem ved injeksjonsstedet.

Konklusjoner

[528] Samme doser med R og T U 300 er ikke ekvivalente i bio-tilgjengelighet (eksponering) og bio-effektivitet (aktivitet) etter enkeltdoseadministrering. Eksponering og aktivitet etter T1 (0.4 U/kg) og T2 (0.6 U/kg) var mindre sammenlignet med eksponering og aktivitet etter administrasjon av R (0.4 U/kg). R og T3 var så å si ekvivalente i eksponering og eksogen glukoseforbruk.

[529] T1, T2 og T3 viste allikevel flatere PK (eksponering) og PD (aktivitet) profiler med enda mindre fluktuasjoner rundt gjennomsnittet enn R, dvs., en profil som ville vært ønsket for basal insulin tilførsel. Dette er spesielt åpenbart når R og T3 sammenligner som fremviser nominal ekvivalent total eksponering og total glukoseforbruk selv om det er forskjellige profiler.

[530] Disse overraskende og uventede forskjellene i eksponering og aktivitet mellom R (Lantus U100) og T (HOE901-U300) formuleringene hos kasus med diabetes mellitus type 1 er effektivt vist i figurene under.

[531] I tillegg var administrasjon av T (HOE901-U300) uten sikkerhets- eller toleranseproblemer.

Eksempel 15: Studierasjonell for å sammenligne den glukodynamiske aktiviteten og eksponeringen av to forskjellige subkutane doser av (HOE901-U300) med Lantus U100 hos pasienter med diabetes mellitus type 1.

[532] Resultatene fra studien i friske kasus og i kasus med diabetes mellitus type 1 (se foregående eksempler) viste at eksponering og effektivitet ikke var ekvivalent mellom Lantus® U100 og insulin glargin U300. Kasusene mottok den samme dosen av insulin glargin (0,4 U/kg) for U100 og U300, men levering av den samme enhetsmengden av U300 produserte mindre eksponering og mindre eksogent glukoseforbruk for å opprettholde blodglukosekontroll enn levering fra U100. Selv om Lantus U100 viste eksponerings- og farmakodynamiske profiler uten tydelige fluktuasjoner rundt gjennomsnittene, viste HOE901-U300 likevel enda mindre fluktuasjoner i eksponerings- og farmakodynamiske profiler, som vil være ønskelig for basal insulin tilføring, med en enda lengre virkningsvarighet.

[533] For å vurdere den farmakokinetiske og farmakodynamiske profilen under forhold ved stabil tilstand, sammenligner derfor en ny studie beskrevet i de følgende eksemplene to forskjellige subkutane doser av insulin glargin U300 versus en standard dose med Lantus® U100 som komparator med et endelig euglykemisk klemme-rammeverk hos pasienter med diabetes mellitus type 1. Denne studien tar sikte på å beregne en U300 dose som er ekvivalent til 0,4 U/kg Lantus® U100 som vurdert med parametere av blodglukosekontroll og blodglukosedisposisjon fremskaffet av klemmeteknikken.

[534] Insulin glargin eksponering vurderes fra konsentrasjon-tid profiler etter repeterte subkutane administreringer ved stabil tilstand, og aktiviteten som glukoseforbruk per enhet insulin ved stabil tilstand.

[535] Studien sammenligner to overkryssinger (R og T1, og R og T2) i 2 parallelle grupper, med 2 behandlingsperioder (TP1, TP2) og 2 sekvenser hver. Det er et screening-besøkt (D-21 til D-3), behandlingsbesøk (D1 til D10 i TP1 og TP2 med kveldsdoseringer), med interne perioder (D1 til D4 morgen og D8 morgen til D10 kveld for klemmevurderinger) og ett studiesluttbesøk (mellom D7 til D10 etter siste dosering) med endelige vurderinger av sikkerhetsparametere.

[536] Lantus® U100 dose på 0,4 U/kg som velges for studien er godt karakterisert for å fremskaffe euglykemisk blodglukosekontroll hos pasienter med diabetes type 1 og har blitt grundig undersøkt i andre klemme-studier med pasienter med diabetes type 1.

[537] To forskjellige doser av insulin glargin U300 testes, 0,4 og 0,6 U/kg. Dette doseringsspektret tillater intrapolering av en omtrentlig ekvivalent dose til 0,4 U/kg Lantus® U100. Dosen med 0,4 U/kg av insulin glargin U300 har allerede blitt testet i friske frivillige og kasus med diabetes mellitus (se foregående eksempler) og ble funnet å være mindre aktiv enn 0,4 U/kg Lantus® U100 innen 30 og 36 timer, respektivt, den forhåndsbestemte slutten av observasjonsperiodene. Blodglukosekontroll med 0,4 U/kg insulin glargin U300 krevde mindre total glukose disposisjon enn den til referansemedikamentet (0,4 U/kg Lantus® U100). En tilsvarende høyere dose av insulin glargin U300, f.eks. 0,6 U/kg insulin glargin U300, forventes å resultere i enda bedre blodglukosekontroll ved mindre total glukose disposisjon. Dessuten tillater den proporsjonele dose-eskaleringen å utforske eksponerings- og effektsprofiler for dose-proporsjonalitet.

[538] En studie med pasienter med diabetes type 1 unngår forvirrende innvirkning av endogen insulin og tillater bedre vurderinger av eksponering og virkningsvarighet.

[539] Denne studien har et overkryssingsdesign; basert på resultatet av tidligere studier vil ikke mer enn to doser av HOE901-U300 sammenlignes med Lantus® U100. Vurdering av glykodynamisk aktivitet og langtidsvirkende insulinprodukter krever et rammeverk med euglykemisk klemme i mer enn 24 timer, det forhåndsbestemte injeksjonsintervallet, på grunn av den utstrakte virkningsvarigheten.

[540] Den aktive farmasøytiske ingrediensen, insulin glargin, er den samme i begge formuleringer, U100 og U300. Dosene som brukes i denne studien er innenfor spektret av vanlig bruk. Selv om en generell risiko for hypoglykemi ikke er fullstendig utelukket, kontrolleres den av den euglykemiske klemme-teknikken.

Farmakodynamikk

[541] Den farmakodynamiske aktiviteten til insulin glargin evalueres med den euglykemiske klemme-teknikken hos pasienter med diabetes type 1, som er den etablerte standard prosedyren for å evaluere effekten av eksogent administrerte insulin produkter på blodglukosedisposisjon.

[542] Spesifikke parametere for vurdering av glukosedisposisjon under rammeverket av den euglykemiske klemmen er glukoseinfusjonsraten standardisert til kroppsvekt (GIR), total glukosedisposisjon innen 24 og 36 timer, respektivt, $GIR-AUC_{0-24}$ og $GIR-AUC_{0-36}$, og tider til en gitt prosentandel av $GIR-AUC_{0-24}$ og $GIR-AUC_{0-36}$ slik som tiden til 50 % av $GIR-AUC_{0-36}$.

[543] Tilhørende parametere er den maksimale utjevnete kroppsvekt-standardiserte GIR, GIR_{maks} , og tid til GIR_{maks} , $GIR-T_{maks}$.

[544] Virkningsvarighet av insulin glargin utledes fra tiden mellom dosering og pre-spesifiserte avvik over det euglykemiske (klemme) nivået.

[545] Glukose overvåkning utføres i 36 timer på grunn av den lange virkningsvarigheten av insulin glargin etter subkutan administrasjon.

Farmakokinetikk

[546] På grunn av den vedvarende utslippsnaturen til insulin glargin er det ingen tydelige topper i konsentrasjonsprofilen. Derfor utregnes tiden til 50 % av INS-AUC (f.eks. $T_{50\%}$ INS-AUC₀₋₃₆) som et mål for tids plasseringen av profilen over insulin glargin eksponering, og INS-C_{maks} og INS-T_{maks} vil fungere som supplerende mål.

Hovedformål med studien

[547] Hovedformålet med studien er å vurdere blodglukosekontroll og det nødvendige eksogene glukoseforbruket av to forskjellige insulin glargin U300 doser versus 0,4 U/kg Lantus® U100 i stabil tilstand.

Sekundære formål med studien

[548] De sekundære formålene med studien er å vurdere i stabil tilstand, eksponeringsforholdene av to forskjellige insulin glargin U300 doser versus 0,4 U/kg Lantus® U100, for å sammenligne virkningsvarigheten av to forskjellige insulin glargin U300 doser versus 0,4 U/kg Lantus® U100, for å utforske dose respons og dose eksponering i forbindelse med insulin glargin U300, og for å vurdere sikkerheten og toleransen av insulin glargin U300 hos kasus med diabetes type 1.

Eksempel 16: Forandring av oppløsningsegenskaper av syre-formuleringer av langtidsvirkende insulin ved høyere konsentrasjoner

[549] Påvirkningen av høyere konsentrasjoner av insulin glargin formuleringer med hensyn til oppløsningsegenskapene undersøkes ved å bruke et in-vitro testsystem. For å gjøre dette utføres presipiteringsstudier ved å bruke en fosfat-buffer med en pH på 7.4, for å simulere in-vivo forholdene.

[550] Supernatanten til det presipiterte insulinet undersøkes ved å bruke HPLC teknikk for å fastsette insulin glargin innholdet.

Detaljert beskrivelse av studiene:

[551] *Tilbereding av presipitat bufferløsningen:* 19,32 mg natriumdihydrogenfosfat monohydrat (M: 137,98 g/mol) løses opp per mL vann. 0,1 M natriumhydroksid eller 0,1 M saltsyre brukes for å justere pH-en til 7,4.

Utførelse av presipiteringsstudiene:

[552] Løsninger med insulin glargin medikamentproduktet har konsentrasjoner på opptil 1000 U/mL og inneholder den samme totale mengden av insulin glargin og bufferen plasseres i plastikkør og ristes litt. Etter presipitering av insulin glargin sentrifugeres dispersjonene ved sakte rotasjoner i en forhåndsbestemt tidsperiode. Et definert volum med oppløst medium tas ut og erstattes med friskt buffermedium.

Bestemmelse av insulin-innholdet:

[553] Innholdet av insulin glargin i prøvene fra supernatanten kvantifiseres mot de respektive insulin referanse-standardene ved motfase-HPLC ved å bruke et system med to mobile faser, som inneholder en natriumdihydrogenfosfat-buffer i vann, natriumklorid (NaCl) og forskjellige mengder med acetonitril.

[554] Som stasjonær fase brukes en oktadodecyl-kolonne, påvisningsbølgelengde er 215 nm.

[555] Utslippsprofilene med insulin glargin fra løsninger med høyere konsentrasjon (f.eks. U500 og U1000) er flatere og forlenget sammenlignet med Lantus U100.

Eksempel 17: Mikroskopisk undersøkelse av presipitater

[556] Presipitatene av insulin glargin formuleringene som har konsentrasjoner på 100 U/mL, 300 U/mL, 500 U/mL, 700 U/mL og 1000 U/mL er undersøkt med mikroskopi. Nevnte formuleringer (med en identisk mengde på 60 U av insulin glargin) ble presipitert i 200 µL av en fosfat-buffer, pH 7.4 og ble undersøkt ved overført lysoptisk mikroskopi (Olympus Model BX61) med størrelsen 100x, bildene som vises i det følgende fremviser og de maksimale diameterne. Disse undersøkelsene avslørte forskjeller i presipitat-karakteristikker, som fører til bemerkelsesverdige større partikler ved økte konsentrasjoner. Resultatene vises i Figur 8.

Eksempel 18: Blodglukosesenkende effekt av insulin glargin i hunder

[557] Den blodglukosesenkende effekten av insulin glargin ble evaluert i friske, normalt glykemiske harehunder. Hundene fikk subkutane enkeltinjeksjoner av 0,3 IE/kg. Veneblodglukose fastsetter før den siste injeksjonen og etterfølgende opptil 24 t.

[558] Dyrene tas fra en kohort på ~30 friske, normalt glykemiske mannlige harehunder, i utgangspunktet oppnådd fra Harlan. Hundene bevares i kennelgrupper under standardiserte forhold. Dagen før studiestart ble hundene tilfeldig fordelt i studiebur. De fastes 18 timer før start og gjennom eksperimentet med fri tilgang til springvann. Kroppsvekten til hundene i den foreliggende studien var mellom 13 og 27 kg. Etter hvert eksperiment las hundene ta seg opp i minst to uker.

[559] Dyrene randomiseres til grupper av $n = 6$. Ved tidspunkt null behandles dyrene med enkeltdoser av test-forbindelsen. Insulin glargin administreres som en subkutan enkeltinjeksjon med en dose på 0,3 IE/kg.

[560] Blodprøvetaking utføres konsekutivt via punktur av underarmsvenen (Vena cephalica) før medikamentadministrasjon (0t) og deretter opptil 24 timer. Blodglukose fastsettes enzymatisk (Gluco-quant® Glucose/HK sett på Roche/Hitachi 912).

[561] Effekten på blodglukose etter subkutan injeksjon av forskjellig konsentrerte preparater av insulin glargin, 100 og 300 enheter/mL, testes hos friske, normalt glykemiske harehunder.

[562] Med økt insulin glargin-konsentrasjon økte den gjennomsnittlige virkningstiden fra 6,8 t (U100) til 7,69 t (U300), respektivt.

[563] Ved å øke glargin-konsentrasjonen fra 100 til 300 U/ml forandres den blodglukosesenkende tidsvirkningsprofilen mot en flatere og utstrakt virkning hos hunden.

[564] De aktuelle dataene hos hunder er forenelig med data fra mennesker som viser at høyere medikamentdoser av insulin glargin er positivt korrelert med profil og lengre virkningsvarighet.

FIGURER

[565] Figurene under viser effektivt de overraskende og uventede forskjellene i eksponering (PK) og aktivitet (PD) mellom Lantus U100 og Lantus U300 formuleringene (insulin glargin U100 og insulin glargin U300 formuleringer) etter de samme subkutane dosen gitt til friske katter, samtidig som blodglukosen (PD) var konstant.

Kort beskrivelse av tegningene

[566]

Fig. 1: Glukoseinfusjonsrate (GIR) Lantus U100.

Fig. 2: Glukoseinfusjonsrate (GIR) Lantus U300.

Fig. 3: Serum insulin konsentrasjoner; Lantus U100 (venstre) og U300 (høyre).

Fig. 4: Blodglukose (1/2).

Fig. 5: Blodglukose (2/2).

Fig. 6: Resultater av en randomisert, 4-sekvens, overkryssing, dobbelt-blindet, dose respons-studie a 0,4, 0,6 og 0,9 U/kg HOE-901-U300 (insulin glargin U300) sammenlignet med 0,4 U/kg Lantus® U100 (insulin glargin U100) hos pasienter med diabetes mellitus type 1 ved å bruke den euglykemiske klemmeteknikken. Øvre panel: insulin glargin konsentrasjon (mU/L), midtre panel: blodglukose (BG, mg/dL), nedre panel: glukoseinfusjonsrate (GIR, $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Kurvene viser LOWESS utjevnete gjennomsnitt for alle datapunkt for alle kasus (populasjongjennomsnitt); LOWESS er en data analyseteknikk for å lage et «jevnt» sett med verdier fra en tidsserie som er kontaminert med støy, eller fra et spredningsdiagram med et «støyete» forhold mellom de 2 variablene.

Fig. 7: Glukoseinfusjonsrate (GIR, $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Kurvene viser LOWESS utjevnete gjennomsnitt for alle datapunkt for alle kasus (populasjongjennomsnitt); LOWESS er en data analyseteknikk for å lage et «jevnt» sett med verdier fra en tidsserie som er kontaminert med støy, eller fra et spredningsdiagram med et «støyete» forhold mellom de 2 variablene.

Tegnforklaring: Profilene 1 til 3 (fra topp til bunn)

Resultater av en randomisert, dobbelt-blindet, parallell gruppe, dose respons-studie av 0,4, 0,6 og 1,2 U/kg Lantus® U100 (insulin glargin U100) hos pasienter med diabetes mellitus type 1 ved å bruke den euglykemiske klemmeteknikken.

Tegnforklaring: Profilene 4 til 7 (fra topp til bunn)

Resultater av en randomisert, 4-sekvens, overkryssing, dobbelt-blindet, dose respons-studie a 0,4, 0,6 og 0,9 U/kg HOE-901-U300 (insulin glargin U300) sammenlignet med 0,4 U/kg Lantus® U100 (insulin glargin U100) hos pasienter med diabetes mellitus type 1 ved å bruke den euglykemiske klemmeteknikken.

Fig. 8: Optisk mikroskopibilder av presipitater av insulin glargin formuleringer med økende konsentrasjoner:

A: 100 U/ml, B: 300 U/ml, C: 500 U/ml, D: 700 U/ml og E: 1000 U/ml, med størrelse på 100x og inkludert maksimumsdiametere.
Alle presipitatene utføres med 60U av insulin glargin.

Fig. 9: Tidsvirkningsprofil av insulin glargin U-100 vs. U-300 hos normalt glykemiske hunder.

Liste over forkortelser

[567]

°C	Grader celsius
ABE	Gjennomsnittlig bioekvivalens (Average Bioequivalence)
AE	Uheldig hendelse (Adverse Event)
ALT	Alanin Aminotransferase
aPPT	aktivert Partial Thromboplastin Tid
ARF	Akutt nyresvikt (Acute Renal Failure)
AST	Aspartat aminotransferase
β-HCG	Beta-human chorionogadotropin
bpm	slag i minuttet (beats per minute)
cm	centimeter
CPK	Kreatinin Fosfokinase (Creatinine Phosphokinase)
CRF	Case Raport Form
DRF	Discrepancy Resolution Form
EKG	Elektrokardiogram
EOS	Studieslutt (besøk) (End-of-study (visit))
GCP	God klinisk praksis
GGT	Gamma-glutamyl transferase
Hb	Hemoglobin

HbA1c	Glykosylert hemoglobin
HBs	Hepatitt B overflate (Hapatitis B surface)
Hct	Hematokritt (Hematocrit)
HCV	Hepatitt C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hjerterytme
INN	Internasjonalt opphavsrettslig navn (International Nonproprietary Name)
INR	Internasjonalt normalisert forhold (International Normalized Ratio (prothrombin time))
IP	Utpørningsprodukt (Investigational Product)
IRB/IEC	Institutional Review Board/Independent Ethics Committee
Kg	Kilogram
LOQ	Grense for kvantifisering (Limit of quantification)
PT	Prothrombin Tid
QTc	QT intervall som automatisk korrigeres av EKG-maskinen
QTcB	QT intervall korrigert med Bazett-formell
QTcF	QT intervall korrigert med Friedericia-formell
QtcN	QT intervall korrigert med en populasjonstilnærming
QtcNi	QT intervall korrigert med en individuell populasjonstilnærming
RBC	Antall røde blodceller (Red Blood Cell count)
SBP	Systolisk blodtrykk
SCR	Screening (besøk)
UDS	Urin narkotika screen
ULN	Øvre grense av normalt spekter (Upper Limit of Normal range)
WBC	Antall hvite blodceller (White Blood Cell count)

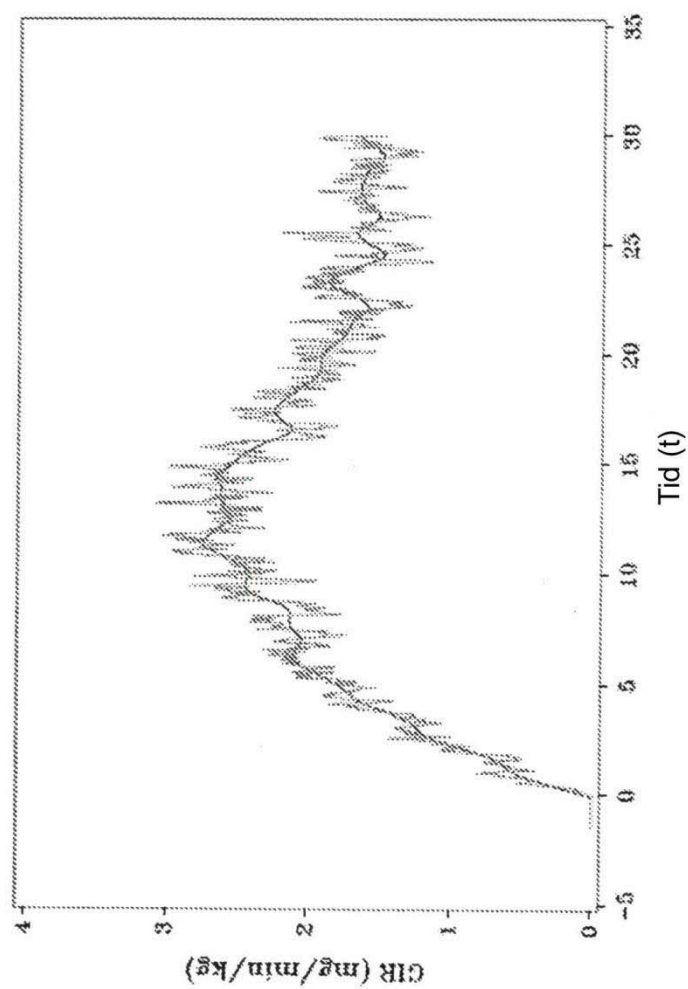
Patentkrav

1. Vannholdig farmasøytisk formulering som inneholder 300 U/ml av insulin glargin som er ekvimolart til 300 IE humant insulin.
2. Vannholdig formulering ifølge krav 1, som inneholder en analog til exendin-4 valgt fra gruppen bestående av lixisenatid, exenatid og liraglutid.
3. Vannholdig formulering ifølge krav 2 som inneholder 0,1 µg til 10 µg lixisenatid per U insulin glargin.
4. Vannholdig formulering ifølge krav 3 som inneholder 0,2 til 1 µg lixisenatid per U insulin glargin.
5. Vannholdig formulering ifølge krav 4 som inneholder 0,25 µg til 0,7 µg lixisenatid per U insulin glargin.
6. Vannholdig formulering ifølge hvilket som helst av de foregående kravene som inneholder ett eller flere bindemidler valgt fra gruppen bestående av sink, m-kresol, glyserol, polysorbat 20 og natrium.
7. Vannholdig formulering ifølge krav 6 som inneholder 90 µg/ml sink, 2,7 mg/ml m-kresol og 20 mg/ml glyserol 85 %.
8. Vannholdig formulering ifølge krav 6 som inneholder 90 µg/ml sink, 2,7 mg/ml m-kresol, 20 µg/ml polysorbat 20 og 20 mg/ml glyserol 85 %.
9. Vannholdig formulering ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvor pHen er mellom 3.4 og 4.6.
10. Vannholdig formulering ifølge krav 9, hvor pHen er 4.
11. Vannholdig formulering ifølge krav 9, hvor pHen er 4.5.
12. Vannholdig farmasøytisk preparat som inneholder insulin glargin i en konsentrasjon på 300 U/ml som er ekvimolart til 300 IE humant insulin for bruk i behandlingen av Diabetes Mellitus Type I og Type II hos en pasient.

- 13.** Vannholdig formulering for bruk ifølge krav 12 hvor nevnte farmasøytiske preparat videre inneholder bindemidler valgt fra gruppen bestående av sink, m-kresol, glyserol, polysorbat 20 og natrium.
- 14.** Vannholdig formulering for bruk ifølge krav 12 hvor nevnte farmasøytiske preparat videre inneholder 0,1 µg til 10 µg lixisenatid per U insulin glargin.
- 15.** Vannholdig farmasøytisk preparat som inneholder insulin glargin i en konsentrasjon på 300 U/ml som er ekvimolart til 300 IE humant insulin for bruk i forlenging av eksponeringsvarigheten av et langtidsvirkende insulin i behandlingen av Diabetes Mellitus Type I og Type II hos en pasient.
- 16.** Vannholdig formulering for bruk ifølge krav 15 hvor nevnte farmasøytiske preparat videre inneholder bindemidler valgt fra gruppen bestående av sink, m-kresol, glyserol, polysorbat 20 og natrium.
- 17.** Vannholdig formulering for bruk ifølge krav 15 hvor nevnte farmasøytiske preparat videre inneholder 0,1 µg til 10 µg lixisenatid per U insulin glargin.
- 18.** Vannholdig farmasøytisk preparat som inneholder insulin glargin i en konsentrasjon på 300 U/ml som er ekvimolart til 300 IE humant insulin for bruk til å redusere forekomsten av hypoglykemi i behandlingen av Diabetes Mellitus Type I og Type II hos en pasient med langtidsvirkende insulin.
- 19.** Vannholdig formulering for bruk ifølge krav 18 hvor nevnte farmasøytiske preparat videre inneholder bindemidler valgt fra gruppen bestående av sink, m-kresol, glyserol, polysorbat 20 og natrium.
- 20.** Vannholdig formulering for bruk ifølge krav 18 hvor nevnte farmasøytiske preparat videre inneholder 0,1 µg til 10 µg lixisenatid per U insulin glargin.
- 21.** Vannholdig farmasøytisk preparat som inneholder insulin glargin i en konsentrasjon på 300 U/ml som er ekvimolart til 300 IE humant insulin for bruk til å fremskaffe langtidsvirkende basal insulin uten topp i behandlingen av Diabetes Mellitus Type I og Type II hos en pasient.
- 22.** Vannholdig formulering for bruk ifølge krav 21 hvor nevnte farmasøytiske preparat videre inneholder bindemidler valgt fra gruppen bestående av sink, m-kresol, glyserol, polysorbat 20 og natrium.

- 23.** Vannholdig formulering for bruk ifølge krav 21 hvor nevnte farmasøytiske preparat videre inneholder 0,1 µg til 10 µg lixisenatid per U insulin glargin.
- 24.** Vannholdig formulering i henhold til hvilket som helst av de foregående kravene for bruk i behandlingen av Diabetes Mellitus Type 1 og Diabetes Mellitus Type 2.

Fig. 1: Glukoseinfusionsrate (GIR) Lantus U100



Glukoseinfusionsrate
(gjennomsnittlig rå- og gjennomsnittlig
utjevnet profiler)

Behandling = Lantus® U100

Fig. 2: Glukoseinfusionsrate (GIR) Lantus U300

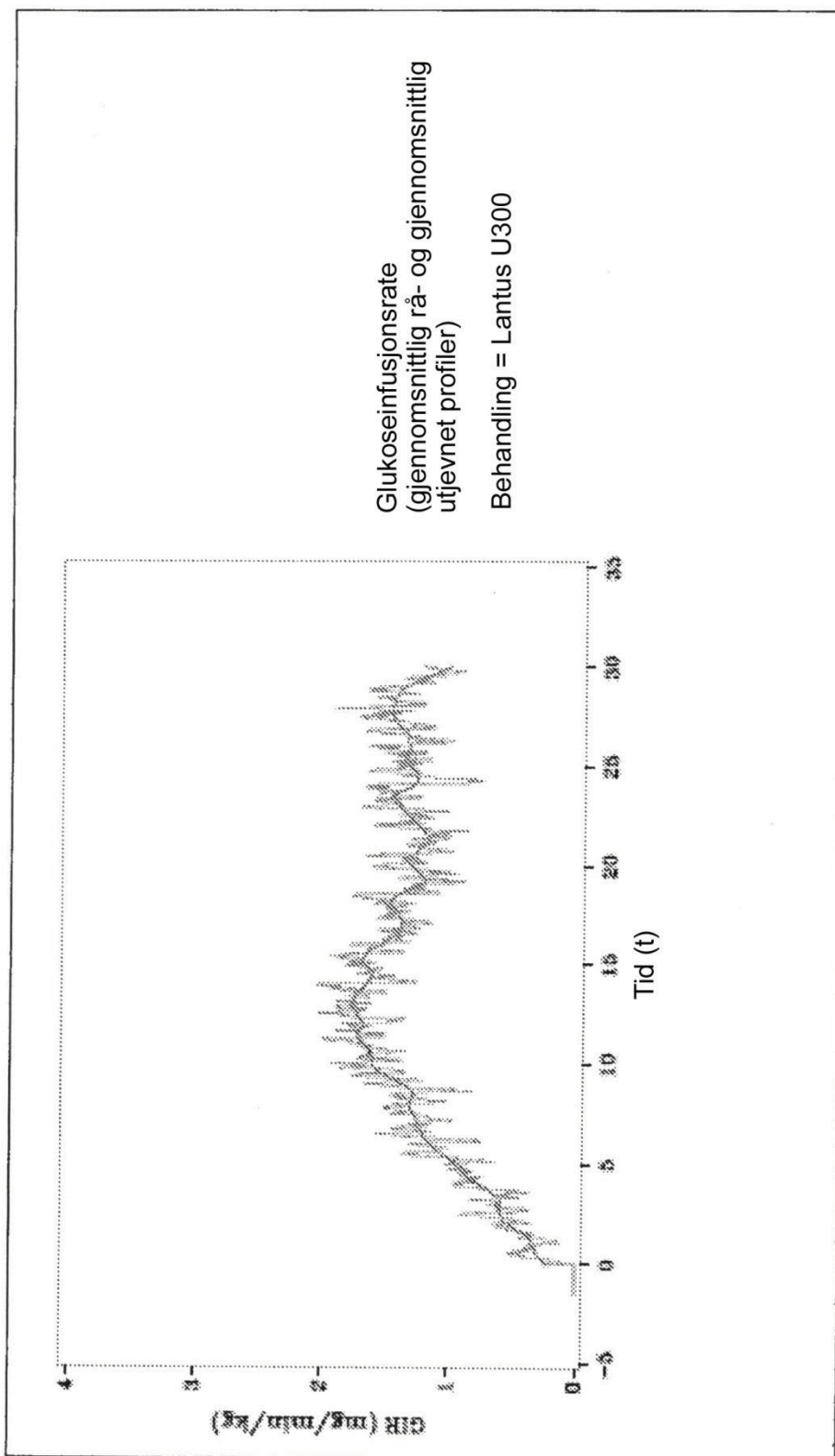


Fig. 3 (1/2)

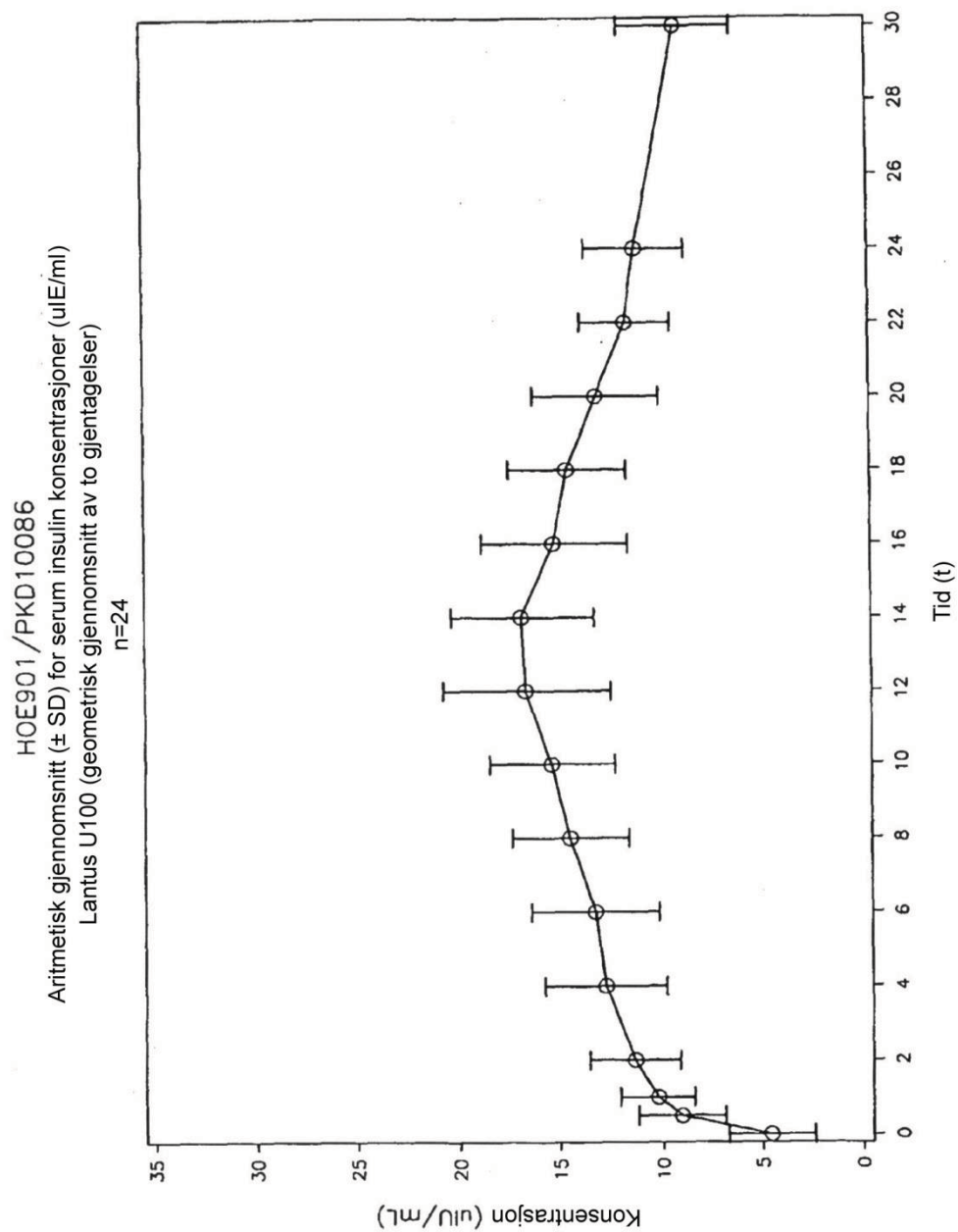


Fig. 3 (2/2)

HOE901/PKD10086
Aritmetisk gjennomsnitt ($\pm$ SD) for serum insulin konsentrasjoner (uIE/ml)
Lantus U300 (1 gjentagelse)
n=23

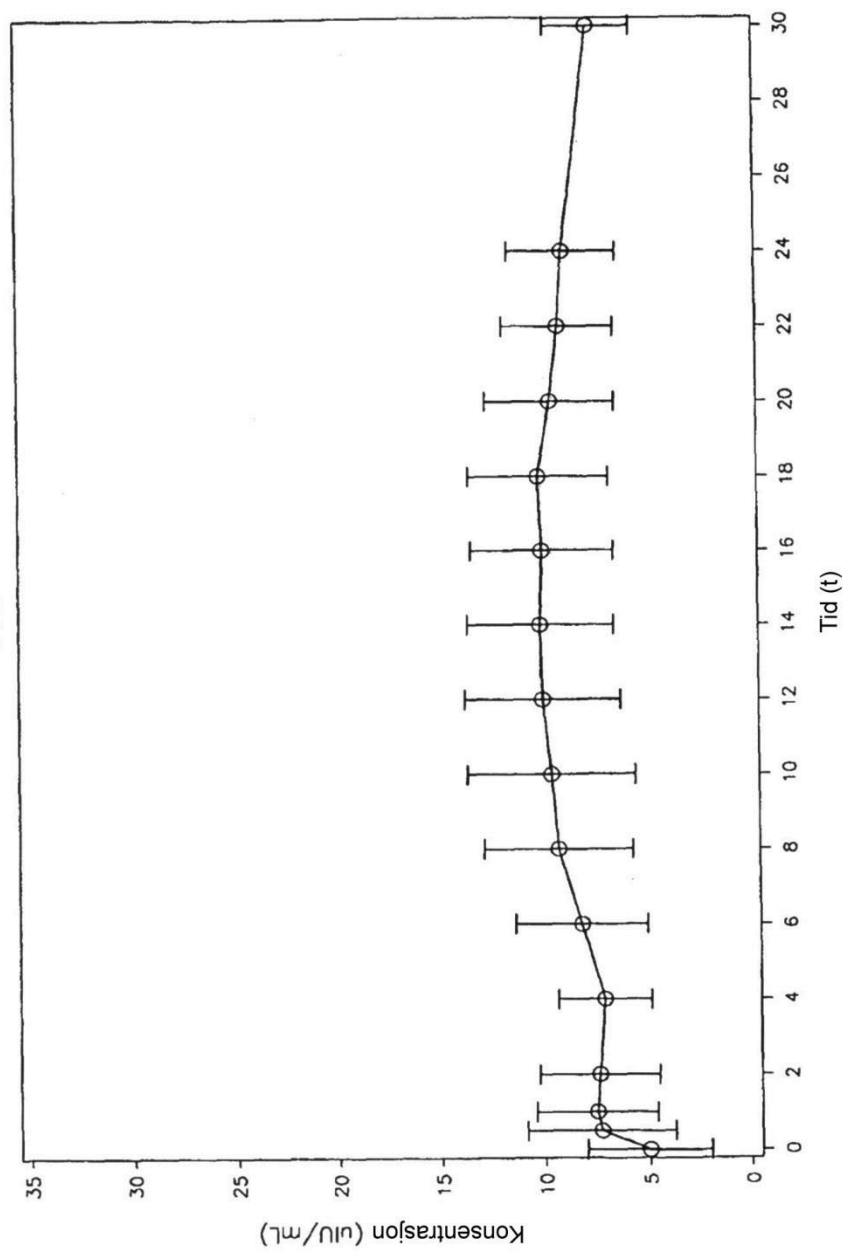


Fig. 4: Blodglukose (1/2)

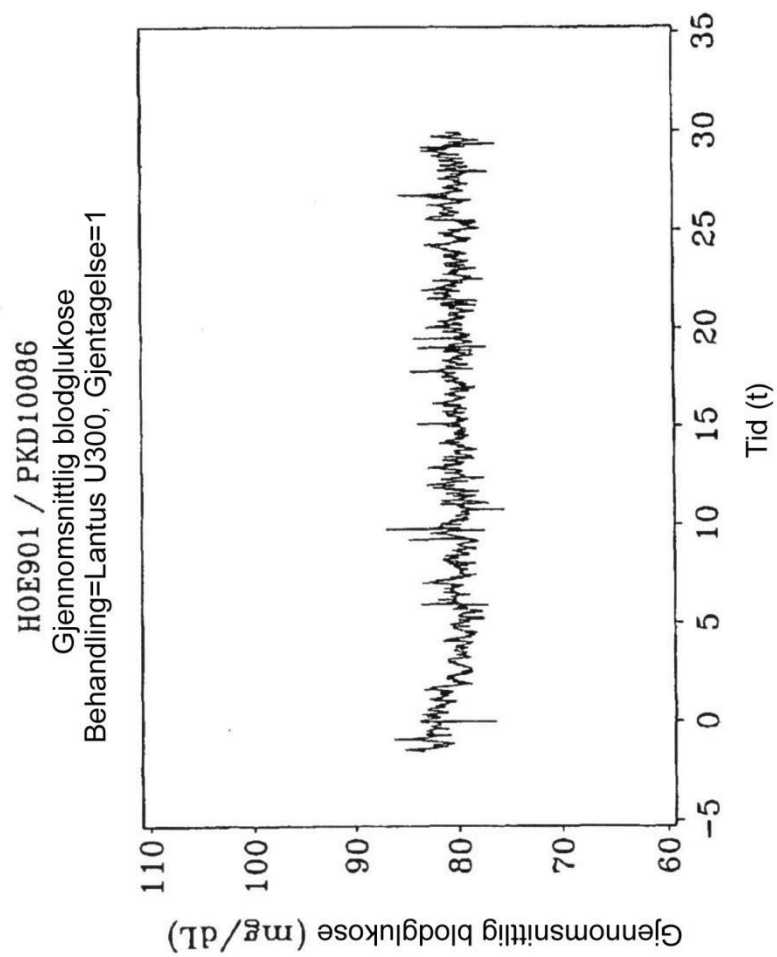


Fig. 4: Blodglukose (2/2)

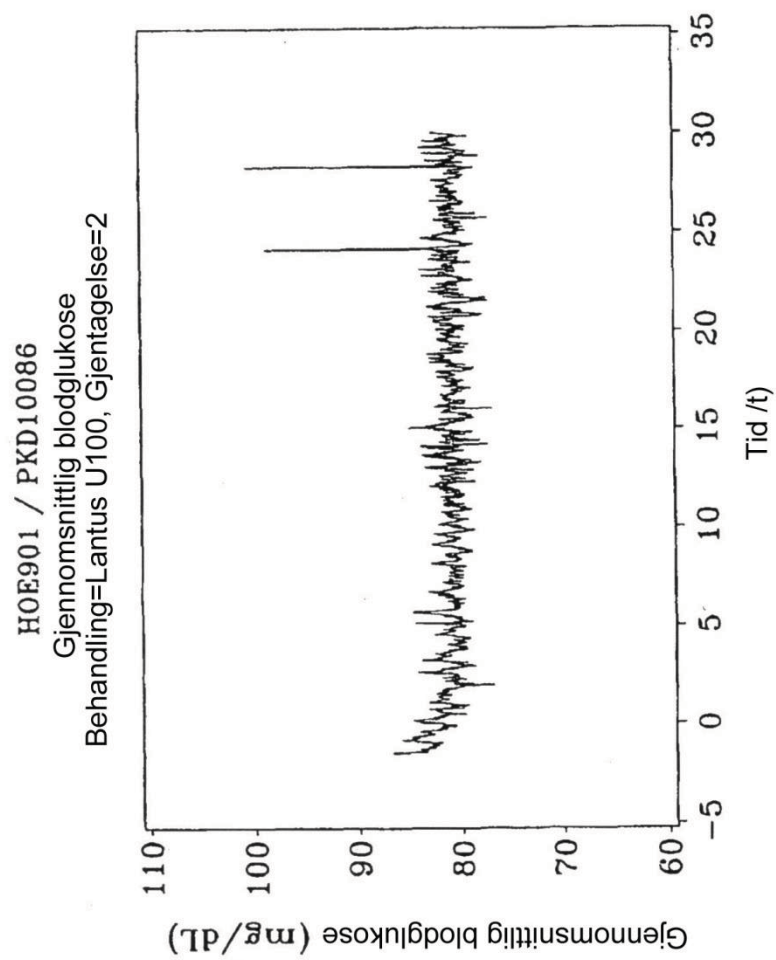


Fig. 5: Blodglukose (1/2)

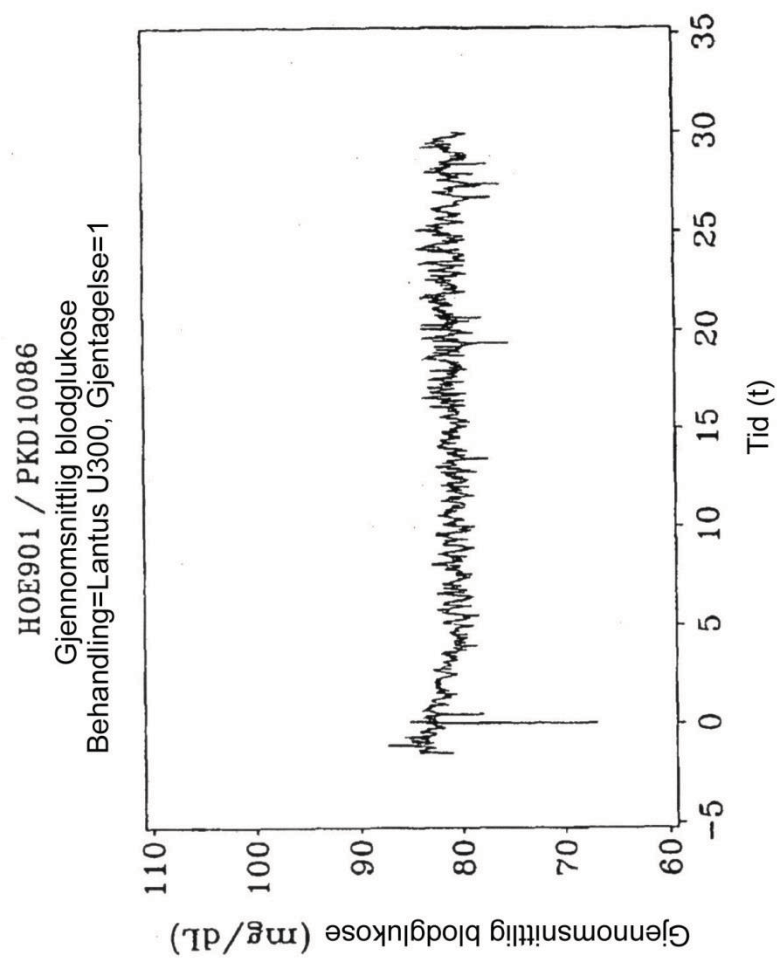


Fig. 5: Blodglukose (2/2)

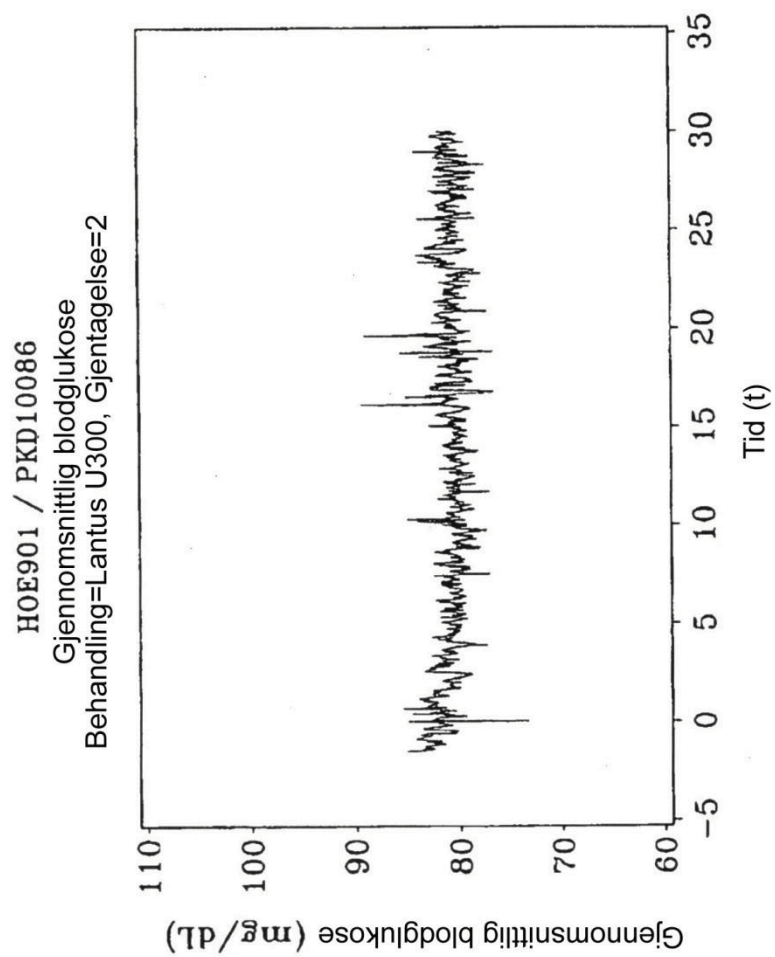
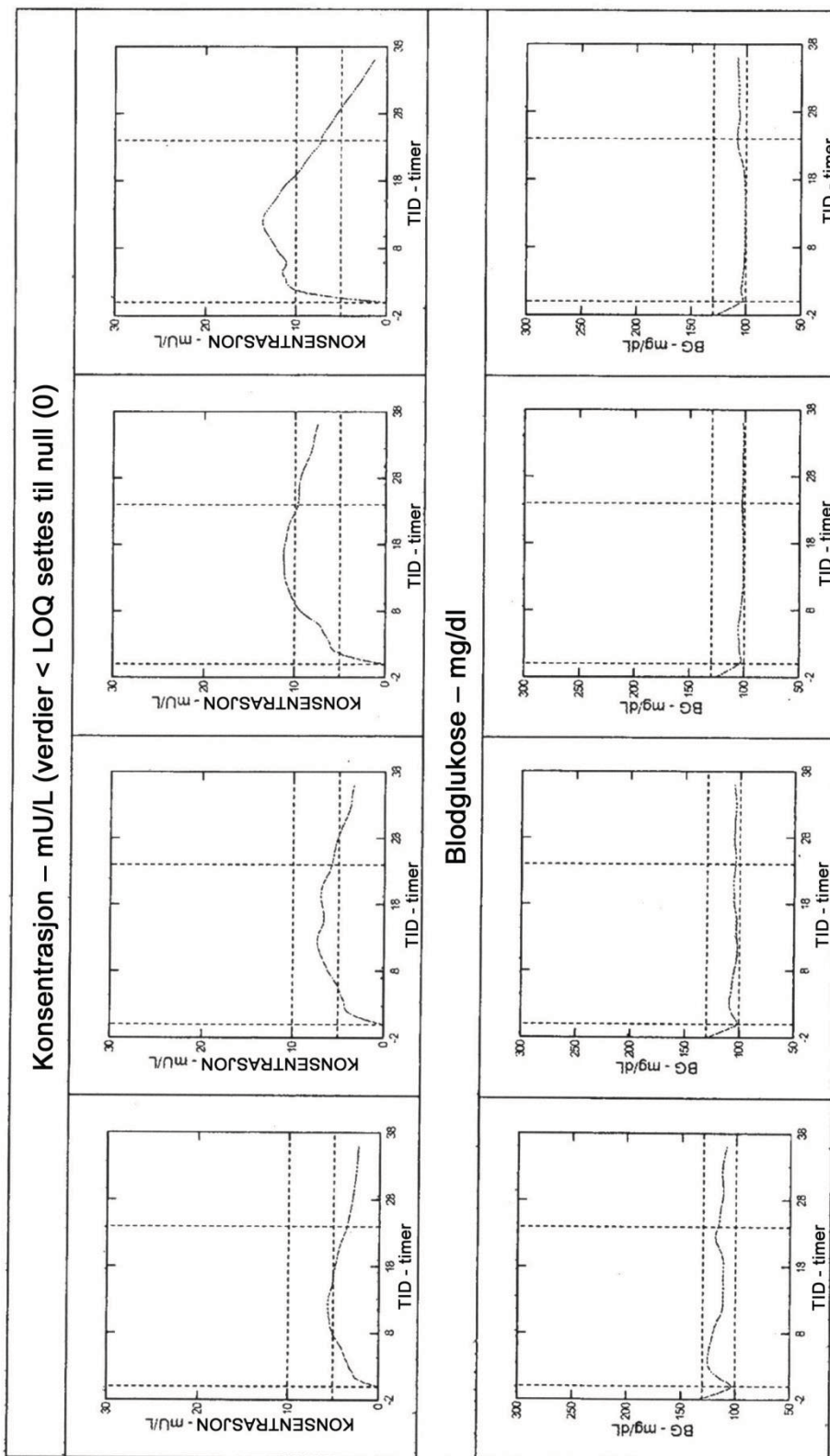
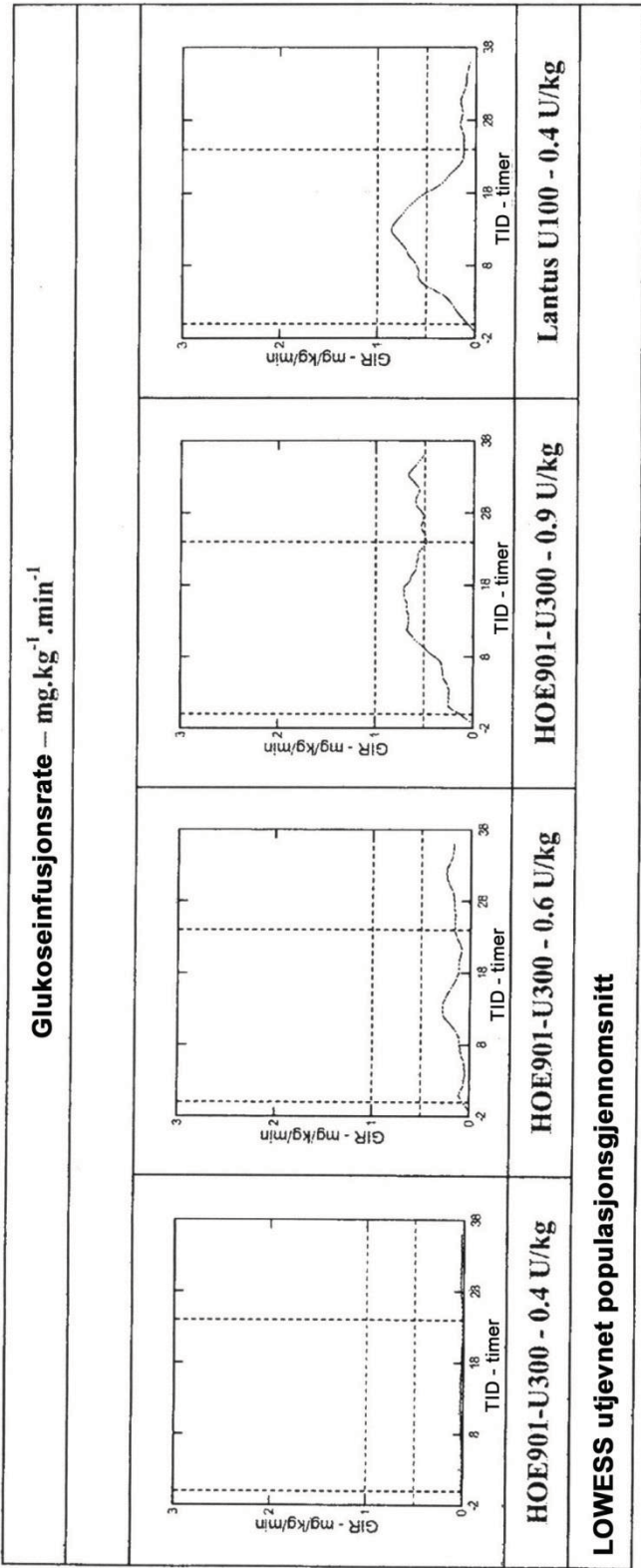


Fig. 6:





(Fig. 6 fortsetter)

Fig. 7

Lantus og HOE901-U300 GIR-profiler

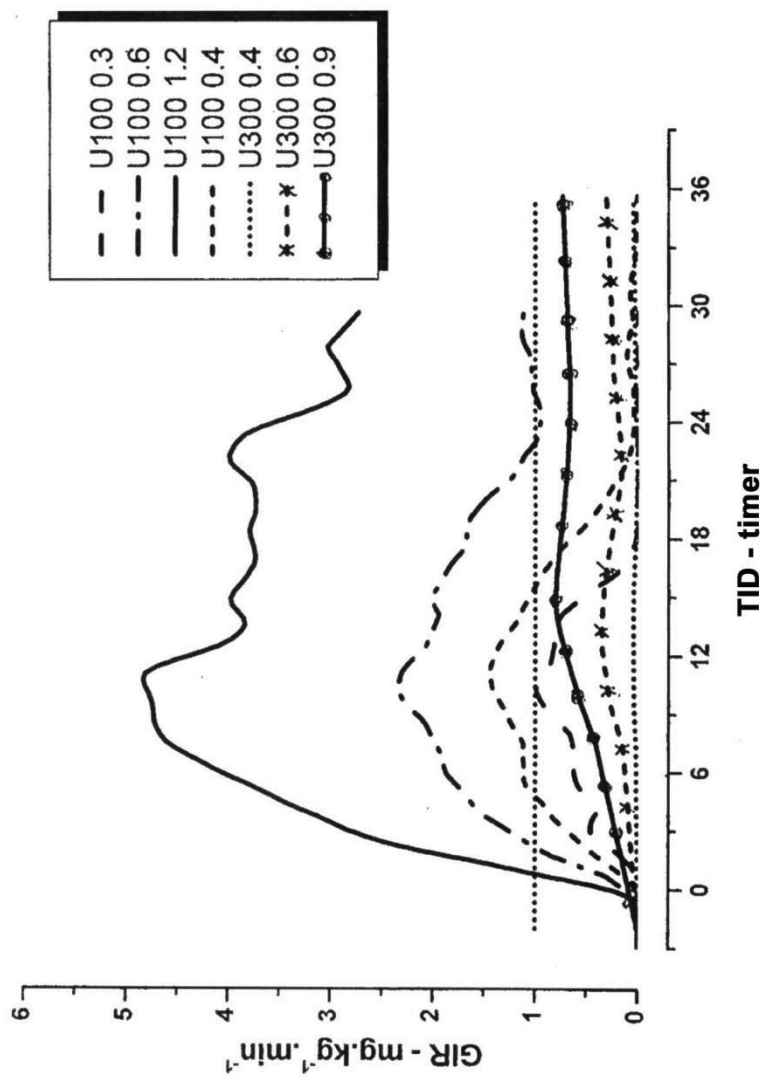


Fig. 8

