



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2575865 B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Øversettelse publisert	2015.05.18
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.12.17
(86)	Europeisk søknadsnr	11723919.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.05.27
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.04.10
(30)	Prioritet	2010.05.28, EP, 10164368
(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
(73)	Innehaver	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstraße 50, 65929 Frankfurt am Main, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	BECKER, Reinhard, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland HAUCK, Gerrit, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE-Tyskland
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Farmasøytisk preparat som inneholder AVE0010 og insulin glargin**

(56) Anførte publikasjoner DE-A1-102008 053 048

Beskrivelse

[1] Formålet med den foreliggende oppfinnelsen er et farmasøytisk preparat som inneholder (a) desPro³⁶Exendin-4-(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatid) og/eller en farmasøytisk akseptabelt salt derav, og (b) insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor konsentrasjonen av forbindelse (a) er i spekteret på 33-44 µg/ml, og hvor konsentrasjonen av forbindelse (b) er i spekteret på 57-66 U/ml, og hvor preparatet blandes på stedet på behandlingsdagen, for bruk i behandlingen av diabetes mellitus type 1 eller 2. Omfanget av oppfinnelsen begrenses av de vedlagte kravene.

[2] DE 10 2008 053 A1 fremlegger et preparat av et insulin i en konsentrasjon på 40-500 U/ml. Også fremlagt er et preparat bestående av 100 – 500 U/ml av et insulin og 20 – 300 µg/ml av en GLP-1 agonist.

[3] Insulin er en polypeptid som har 51 aminosyrer. Kjedene er koblet ved 2 disulfid broer. Insulin-formuleringer har lenge blitt brukt i behandlingen av diabetes mellitus type 1 og 2. Nylig har insulin derivater og insulin analoger blitt brukt.

[4] Likevel, kontroll over diabetes mellitus av insulin alene kan være utilstrekkelig og andre metoder vil dermed kreves.

[5] I den foreliggende oppfinnelsen vurderes den relative biologiske tilgjengeligheten til insulin glargin og AVE0010 gitt separat men samtidig versus gitt i blandinger. Videre sammenlignes aktiviteten til insulin glargin og AVE0010 gitt separat men samtidig versus gitt i blandinger som subkutane enkeltdoser.

[6] Insulin glargin og lixisenatid er effektive når de gis en gang om dagen, administreres subkutan og deler lignende fysisk-kjemiske egenskaper, slik som god oppløselighet ved lav pH. Dette vil muliggjøre fremstillingen av en blandet (blandet på stedet, blandet i anordningen eller forhåndsblandet) løsning hvor lixisenatid blandes med insulin glargin, slik at separate simultane injeksjoner kan byttes ut med en enkelt injeksjon som leverer begge komponentene som en blandet formulering. Likevel er det ikke klart om en kombinert formulering av lixisenatid og insulin glargin som fremstilles på stedet på doseringsdagen vil bli like effektive som separate formuleringer.

[7] I den foreliggende oppfinnelsen vurderes eksponeringen og den glykodynamiske aktiviteten av en slik på-stedet blanding av insulin glargin og lixisenatid sammenlignet med eksponeringen og aktiviteten til begge medikamentene når de gis separat.

[8] Som Eksemlene på den foreliggende oppfinnelsen demonstrerer, oppnår kombinert medikament av insulin glargin og lixisenatid, gitt som en på-stedet blandet formulering, farmakokinetisk ekvivalens og sammenlignbar glykodynamiske effekt sammenlignet med insulin glargin og lixisenatid gitt separat men samtidig. Dermed

demonstrerer den foreliggende oppfinnelsen at insulin glargin og lixisenatid kan administreres i en enkelt-formulering som har en ekvivalent terapeutisk effekt sammenlignet med administrering av separate formuleringer av insulin glargin og lixisenatid.

[9] Et første aspekt med den foreliggende oppfinnelsen er et farmasøytisk preparat som består av

(a) desPro³⁶Exendin-4-(1-39)-Lys₆-NH₂ og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og

(b) insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor konsentrasjonen av forbindelse (a) er i spekteret på 33 – 44 µg/ml, og hvor konsentrasjonen av forbindelse (b) er i spekteret på 57 – 66 U/ml, og hvor preparatet blandes på stedet på behandlingsdagen.

[10] Det er foretrukket at, i det farmasøytiske preparatet, konsentrasjonen av desPro³⁶Exendin-4-(1-39)-Lys₆-NH₂ er i spekteret fra 0,2 til 1,0 µg per U insulin glargin, fortrinnsvis 0,25 til 0,75 µg per U insulin glargin.

[11] Forbindelsen desPro³⁶Exendin-4-(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatid) er et derivat av Exendin-4. AVE0010 fremlegges som SEQ ID NO:93 i WO 01/04156:

SEQ ID NO: 1 AVE0010 (44 AS)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-K-K-K-K-K-NH₂

SEQ ID NO: 2 Exendin-4 (39 AS)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂

[12] Exendiner er en gruppe peptider som kan senke blodglukose konsentrasjonen. Exendin-analogen AVE0010 er karakterisert ved C-terminal forkortning av den native Exendin-4 sekvensen. AVE0010 inneholder seks C-terminal lysin rester som ikke er tilstede i Exendin-4.

[13] I konteksten av den foreliggende oppfinnelsen inkluderer AVE0010 farmasøytiske salter derav. Fagpersoner kjenner til farmasøytiske akseptable salter av AVE0010. En foretrukket akseptabel salt av AVE0010 som brukes i den foreliggende oppfinnelsen er acetat.

[14] AVE0010 og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan administreres i en egnet mengde, for eksempel i en mengde på mellom 5 og 15 µg per dose eller 15 og 45 µg per dose.

[15] I den foreliggende oppfinnelsen kan AVE0010 og/eller en farmasøytisk salt derav administreres i en daglig dose i spekteret på 5 til 15 µg eller i spekteret på 15 til 45 µg.

[16] Insulin glargin (Lantus) er Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-humant insulin. I konteksten til den foreliggende oppfinnelsen omfatter insulin glargin farmasøytiske salter derav.

[17] Insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan administreres i en egnet mengde, for eksempel i en mengde på mellom 10 og 80 U per dose, fortrinnsvis 20 – 60 U per dose.

[18] I den foreliggende oppfinnelsen kan insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres i en daglig dose i spekteret på 10 til 80 U, fortrinnsvis 20 – 60 U per dose.

[19] Det farmasøytiske preparatet av den foreliggende oppfinnelsen kan administreres parenteralt, f.eks. ved injeksjon (slik som ved intramuskulær eller ved subkutan injeksjon). Egnede injeksjonsanordninger, for eksempel såkalte «penner» som består av en patron som inneholder den aktive ingrediensen, og en injeksjonsnål, er kjente.

[20] Det farmasøytiske preparatet av den foreliggende oppfinnelsen kan administreres ved én injeksjon per dag (én-gang-om-dagen-dosering). Det farmasøytiske preparatet av den foreliggende oppfinnelsen kan fremskaffes i en flytende sammensetning som er egnet for parenteral administrering.

[21] En flytende sammensetning som brukt her kan ha en sur eller en fysiologisk pH. En sur pH er fortrinnsvis i spekteret på pH 1 – 6.8, pH 3.5 – 6.8, eller pH 3.5 – 5. En fysiologisk pH er fortrinnsvis i spekteret på pH 2.5 – 8.5, pH 4.0 til 8.5, eller pH 6.0 – 8.5. pH-en kan justeres ved farmasøytisk akseptable fortynnede syrer (vanligvis HCl) eller farmasøytisk akseptable baser (vanligvis NaOH).

[22] Den flytende sammensetningen som brukes her kan inneholde et egnet conserveringsmiddel. Et egnet conserveringsmiddel kan velges fra fenol, m-kresol, benzylalkohol og p-hydroksybenzosyreester. Et foretrukket conserveringsmiddel er m-kresol.

[23] Den flytende sammensetningen som brukes her kan inneholde et tonisitettsmiddel. Et egnet tonisitettsmiddel kan velges fra glyserol, laktose, sorbitol, mannitol, glukose, NaCl, kalsium eller magnesium inneholdende forbindelser slik som CaCl₂. Konsentrasjonen av NaCl kan være opptil 150 mM. Et foretrukket tonisitettsmiddel er glyserol. Personen som skal behandles med det farmasøytiske preparatet av den

foreliggende oppfinnelsen kan ha en fastende plasma glukosekonsentrasjon på minst 7 mmol/L og/eller 2 timers postprandial plasmaglukose på minst 11.1 mmol/L.

Deltageren kan ha en HbA1c verdi i spekteret på 7 % til 10 %.

[24] Personen som skal behandles med det farmasøytiske preparatet kan være en voksent person. Personen kan være i alderen 18 til 50 år.

[25] Det farmasøytiske preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelsen er fortrinnsvis et preparat for behandlingen av en person som lider av diabetes mellitus type 2, hvor diabetes mellitus type 2 ikke er tilstrekkelig kontrollert med behandling av insulin alene, for eksempel med en dose på 10 til 80 U/dag av insulin i 3 måneder. I den foreliggende oppfinnelsen kan en person hvor diabetes mellitus type 2 ikke er tilstrekkelig kontrollert ha en fastende plasmaglukosekonsentrasjon på minst 7 mmol/L og/eller 2 timers postprandial plasmaglukose på minst 11.1 mmol/L.

[26] Det farmasøytiske preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan brukes i behandlingen av diabetes mellitus type 1 eller 2 ved administrasjon av en dose på 0,25 – 1,5 U/kg insulin glargin og 0,05 – 0,5 µg/kg desPro³⁶Exendin-4-(1-39)-Lys₆-NH₂.

[27] Det farmasøytiske preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan brukes i behandlingen av diabetes mellitus type 1 eller 2 ved administrasjon av en dose på 0,4 U/kg av insulin glargin og 20 µg av desPro³⁶Exendin-4-(1-39)-Lys₆-NH₂.

[28] Spesielt kan det farmasøytiske preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelsen brukes i behandlingen av diabetes mellitus type 2.

[29] Personen som skal behandles i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan være en overvektig deltager. I den foreliggende oppfinnelsen kan en overvektig deltager ha en kroppsmasseindeks på minst 30, som spesielt lider av diabetes mellitus type 2.

[30] Også beskrevet her er en farmasøytisk kombinasjon som inneholder

(a) desPro³⁶Exendin-4-(1-39)-Lys₆-NH₂ og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og

(b) insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor konsentrasjonen av forbindelse (a) er i spekteret på 20 – 120 µg/ml, og

hvor konsentrasjonen av forbindelse (b) er i spekteret på 40 – 200 U/ml.

[31] Kombinasjonen som beskrevet her kan administreres som beskrevet her i konteksten av det farmasøytiske preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Foretrukne konsentrasjoner av forbindelsene (a) og (b) er som beskrevet for det farmasøytiske preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

[32] Kombinasjonen som beskrevet her kan brukes i behandlingen av diabetes mellitus type 1 eller 2 ved administrasjon av en dose på 0,25 – 1,5 U/kg insulin glargin og 0,05 – 0,5 µg/kg desPro³⁶Exendin-4-(1-39)-Lys₆-NH₂.

[33] Kombinasjonen som beskrevet her kan brukes i behandlingen av diabetes mellitus type 2.

[34] Også beskrevet her er bruken av en kombinasjon av

(a) desPro³⁶Exendin-4-(1-39)-Lys₆-NH₂ og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og

(b) insulin glargin og/eller et farmasøytisk salt derav,

hvor konsentrasjonen av forbindelse (a) er i spekteret på 20 – 120 µg/ml, og hvor konsentrasjonen av forbindelse (b) er i spekteret på 40 – 200 U/ml, for fremstillingen av et medikament for behandlingen av diabetes mellitus type 1 eller 2, spesielt diabetes mellitus type 2.

[35] Forbindelsene (a) og (b) kan brukes til fremstillingen av et farmasøytisk preparat eller et medikament for behandlingen av diabetes mellitus type 1 eller 2, spesielt diabetes mellitus type 2, hvor diabetes mellitus type 1 eller 2 behandles ved administrasjon av en dose på 0,25 – 1,5 U/kg insulin glargin og 0,05 – 0,5 µg/kg desPro³⁶Exendin-4-(1-39)-Lys₆-NH₂.

[36] Foretrukne konsentrasjoner av forbindelsene (a) og (b) som beskrevet for det farmasøytiske preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan brukes.

[37] Også beskrevet her er en metode for behandling av diabetes mellitus type 1 og/eller type 2, spesielt diabetes mellitus type 2, som består av å administrere til en person som trenger det et preparat som består av

(a) desPro³⁶Exendin-4-(1-39)-Lys₆-NH₂ og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og

(b) insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor konsentrasjonen av forbindelse (a) er i spekteret på 20-120 µg/ml, og hvor konsentrasjonen av forbindelse (b) er i spekteret på 40 – 200 U/ml.

[38] I metoden som beskrives her kan foretrukne konsentrasjoner av forbindelsene (a) og (b) som beskrevet for det farmasøytiske preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelsen administreres.

[39] I metoden som beskrevet her kan et farmasøytisk preparat som beskrevet her administreres. Administrasjon kan utføres som beskrevet her i konteksten av det farmasøytiske preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

[40] I metoden som beskrevet her behandles diabetes mellitus type 1 eller 2 ved administrasjon av en dose på 0,25 – 1,5 U/kg insulin glargin og 0,05 – 0,5 µg/kg desPro³⁶Exendin-4-(1-39)-Lys₆-NH₂.

[41] Oppfinnelsen illustreres videre ved de følgende figurene og eksemplene.

Tegnforklaring

[42]

Figur 1 – Gjennomsnittlig (SD) plasmakonsentrasjoner av Lixisenatid for behandling R1 og T1 på lineære skalaer.

Figur 2 – Gjennomsnittlig (SD) plasmakonsentrasjoner av Lixisenatid for behandling R2 og T2 på lineære skalaer.

Figur 3 – Gjennomsnittlig (SD) serumkonsentrasjoner av Insulin glargin for behandling R1 og T1 på lineære skalaer.

Figur 4 – Gjennomsnittlig (SD) serumkonsentrasjoner av Insulin glargin for behandling R2 og T2 på lineære skalaer.

Figur 5 – GIR (gjennomsnittlig råe og gjennomsnittlige utjevnedede profiler) – behandling=R1 (separate).

Figur 6 – GIR (gjennomsnitt rå og gjennomsnitt utjevnet profiler) – behandling=T1 (blandet).

Figur 7 – GIR (gjennomsnittlig råe og gjennomsnittlige utjevnedede profiler) – behandling=R2 (separate).

Figur 8 – GIR (gjennomsnittlig råe og gjennomsnittlige utjevnedede profiler) – behandling=T2 (blandete).

Figur 9 – Grafisk design av studien fra Eksempel 1.

Figur 10 – Grafisk design av studien fra Eksempel 2.

Figur 11 – Gjennomsnittlig (SD) plasmakonsentrasjoner av Lixisenatid for behandlingsreferanse (separat), test (blanding A), og test 2 (blanding B) på lineære skalaer.

Figur 12 – Gjennomsnittlig (SD) serumkonsentrasjoner av Insulin glargin for behandlingsreferanse (separat), test (blanding A), og test 2 (blanding B) på lineære skalaer.

Figur 13 – GIR (gjennomsnittlig råe og gjennomsnittlig utjevne profiler) – behandling=R (separat). GIR = kroppsvektstandardisert Glukose Infusjonsrate. Behandlingene er doseringer på 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt på 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.

Figur 14 – GIR (gjennomsnittlig råe og gjennomsnittlig utjevne profiler) – behandling=T1 (blanding A). GIR = kroppsvektstandardisert Glukose Infusjonsrate. Behandlingene er doseringer på 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt på 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.

Figur 13 – GIR (gjennomsnittlig råe og gjennomsnittlig utjevne profiler) – behandling=T2 (blanding B). GIR = kroppsvektstandardisert Glukose Infusjonsrate. Behandlingene er doseringer på 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt på 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.

Figur 16 – Grafisk studiedesign.

[43] Mens Eksempel 2, hvor T1 er en behandling i henhold til kravene, er de andre fremlagte eksemplene referansebehandlinger.

EKSEMPEL 1 (Referanseeksempel)

UTDRAG

[44] Tittel på studien: En randomisert, overkryssning, åpen euglykemisk klemmestudie om den relative biologiske tilgjengeligheten og aktiviteten til to forhåndsblendede formuleringer i faste forhold av insulin glargin (Lantus) og AVE0010 sammenlignet med to separate simultane injeksjoner av Lantus og AVE0010 hos pasienter med diabetes mellitus type 1.

Utviklingsfase: Fase 1

Primært formål

[45] Vurdering av relativ biologisk tilgjengelighet av insulin glargin og AVE0010 (lixisenatid) gitt separat simultant vs fast forhold forhåndsblendede insulin glargin/lixisenatid formuleringer som subkutane (SC) enkeltdoseringer.

Sekundære formål

[46]

- Sammenligning av aktiviteten av insulin glargin og lixisenatid gitt separat simultant vs fast forhold forhåndsblandet insulin glargin/lixisenatid formuleringer som SC enkeltdoseringer
- Sikkerhet og toleranse av fast forhold forhåndsblendete formuleringer som SC enkeltdoseringer

[47] Metodologi: Enkelt-senter, åpen, 2 parallelle grupper overkryssning euglykemisk klemmestudie med 2-perioder og 2-sekvenser hver på 5-18 dager, fortrinnsvis 7-dager utvaskingsperiode mellom behandlingsperioder, randomisert for sekvensene R1 T1, T1 R1, R2 T2, T2 R2 (se Figur 9).

[48] Behandling T1 ble gitt som en enkel injeksjon av den modifiserte forhåndsblendete lixisenatid-insulin glargin formuleringen med styrke 1 (0,66 µg lixisenatid per 1 U insulin glargin) og behandling T2 som en enkel injeksjon av den modifiserte forhåndsblendete lixisenatid-insulin glargin formuleringen med styrke 2 (0,25 µg lixisenatid per 1 U insulin glargin). Referansebehandlinger, R1 og R2, ble gitt som separate men simultane injeksjoner av kommersielt Lantus U100 og aktuell klinisk eksperimentell lixisenatid formulering (R1 og R2) med tilpassede lixisenatid

doseringer (R1 med 0,66 µg lixisenatid per 1 U insulin glargin og R2 med 0,25 µg lixisenatid per 1 U insulin glargin).

Antall deltagere

[49] Planlagt: 40, Randomisert: 43, Behandlet: 42 (totalt)

Evaluert

[50] Farmakokinetikk: 42, Farmakodynamikk: 42, Sikkerhet: 42

[51] Diagnose og inklusjonskriterier: Mannlige og kvinnelige deltagere på mellom 18 og 65 år med type 1 diabetes mellitus i over ett år; gjennomsnittlig total insulindose på < 1,0 U/kg/dag; kroppsmasseindeks mellom 18,0 og 30,0 kg/m² inklusivt; fastende negativ serum C-peptid (< 0,3 nmol/L); glykohemoglobin (HbA1c) ≤ 9 %; stabilt insulin regime i minst 2 måneder før studien (med hensyn til deltagerens sikkerhet og vitenskapelig integritet til studien).

Viktige eksklusjonskriterier

[52]

- Enhver historie eller tilstedeværelse av klinisk relevante kardiovaskulære, pulmonale, gastro-intestinale (slik som pankreatitt), hepatisk, renal, metabolsk (unntatt type 1 diabetes mellitus), hematologisk, nevrologisk, psykiatrisk, systemisk (påvirker kroppen i sin helhet), okular, gynekologisk (hvis kvinne), eller infeksjonssykdommer; enhver akutt infeksjonssykdom eller tegn på en akutt sykdom
- Mer enn én episode med alvorlig hypoglykemi med anfall, koma eller som krever assistanse av en annen person i løpet av de siste 6 månedene

[53] Utpørningsprodukt: Subkutan (SC) injeksjon av 0,4 U/kg Lantus og 0,100 eller 0,264 µg/kg lixisenatid separat simultant på motsatte peri-umbilicale steder innenfor 1 min, eller injeksjon av forhåndsblandete formuleringer styrke I eller styrke II ved ett peri-umbilicalt sted.

- T1 (Test 1): injeksjon av 0,4 U/kg insulin glargin og 0,264 µg/kg lixisenatid av en forhåndsblandet formulering, styrke I, som inneholder 100 U/ml insulin glargin og 66 µg/ml lixisenatid, ved ett peri-umbilicalt sted

- T2 (Test 2): injeksjon av 0,4 U/kg insulin glargin og 0,100 µg/kg lixisenatid av en forhåndsblandet formulering, styrke II, som inneholder 100 U/ml insulin glargin og 25 µg/ml lixisenatid, ved ett peri-umbilicalt sted
- Dose utprøvningsprodukt

Forbindelse	Dose per kg	Form
Lantus U100	0,4 U	100 U/mL for injeksjon
Lixisenatid-insulin glargin, styrke I	0,264 µg + 0,4 U	66 µg/mL + 100 U/mL for injeksjon
Lixisenatid-insulin glargin, styrke II	0,100 µg + 0,4 U	25 µg/mL + 100 U/mL for injeksjon

- Administrasjon: Subkutan injeksjon

Referansebehandling

[54]

- R1 (Referanse 1): separate simultane injeksjoner av 0,4 U/kg Lantus U100 og 0,264 µg/kg lixisenatid (100 µg/ml) ved motsatte peri-umbilicale steder
- R2 (Referanse 2): separate simultane injeksjoner av 0,4 U/kg Lantus U100 og 0,100 µg/kg lixisenatid (100 µg/ml) ved motsatte peri-umbilicale steder
- Dose referansebehandling

Forbindelse	Dose per kg	Form
Lixisenatid (for R1)	0,264 µg	100 µg/mL for injeksjon
Lixisenatid (for R2)	0,100 µg	100 µg/mL for injeksjon

- Administrasjon: Subkutan injeksjon *Tabell 1 – Sammensetning av Referanse- og utprøvningsprodukter*

Komponenter ^a	Styrke 1	Styrke 2	Lantus U100	Lixisenatid	Funksjon
	0,066 / 3,6378	0,025 / 3,6378	100 U/mL	100 µg/mL	
	per mL [mg]	per mL [mg]	per mL [mg]	per mL [mg]	
AVE0010	0,0660	0,0250	--	0,1	Medikament substans
Insulin glargin	3,6378	3,6378	3,6378	--	Medikament substans
Sinkklorid ^b	0,0626	0,0626	0,0626	--	Stabiliserende middel
Glyserol 85 %	20,000	20,000	20,000	18,000	Tonisitetsmiddel
Metionin	3,000	3,000	--	3,000	Stabiliserende middel
Metakresol ^c	2,700	2,700	2,700	2,700	Antimikrobisk

Komponenter ^a	Styrke 1 0,066 / 3,6378	Styrke 2 0,025 / 3,6378	Lantus U100 100 U/mL	Lixisenatid 100 µg/mL	Funksjon
	per mL [mg]	per mL [mg]	per mL [mg]	per mL [mg]	
					konserveringsmiddel
Natrium acetat	--	--	--	3,5	Buffermiddel
Natrium hydroksid	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.0	q.s. pH 4.5	Alkaliserende middel
Hydroklorid syre, konsentrert	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.0	q.s. pH 4.5	Forsurende middel
Vann for injeksjon	Ad 1,0 mL	Ad 1,0 mL	Ad 1,0 mL	Ad 1,0 mL	Løsemiddel

^a Komponentene listes opp i henhold til deres farmakokopø navn. Hvis mer enn ett monografi eksisterer, gis andre navn i parentes, sammen med opprinnelsen i kompendiet.^b Preparater gir total mengde sinkklorid fra insulin glargin og fra produseringen av medikamentproduktet.^c For Metakresol, det vanlige kjemiske navnet "m-kresol" brukes også i dette dokumentet.

[55] Varigheten på behandlingen: Total studievarighet for én deltager: rundt 1 måned varighet for hver del av studien for én deltager

- Screening: 1 til 26 dager (D-28 til D-3)
- Periode 1: 2 dager (1 overnattingsbesøk)
- Utvasking: 5 – 18 dager, fortrinnsvis 7 dager mellom konsekutive doseringer
- Periode 2: 2 dager (1 overnattingsbesøk)
- Studieslutt besøk: 1 dag mellom D5 og D9 av forsøksperiode 2
- Post-studie besøk/Anti AVE0010 antistoff sjekk: 4 til 6 uker etter siste dosering,

[56] Varighet på observasjon: Observasjonsperioden startet det tidspunktet deltageren signerte det informative samtykke og sluttet ved det første planlagte post-studie besøket.

Kriterier for evaluering

[57]

- Farmakokinetikk

- Lixisenatid: Området under konsentrasjonskurven for plasma lixisenatid (AUC) som AUC_{last} og AUC, synlig klarering (CL/F), synlig distribusjonsvolum (V_z/F), og terminal halveringstid $t_{1/2\lambda_z}$ ble utledet, og toppkonsentrasjonen C_{max} , og tid til C_{max} (T_{max}) ble observert.
- Insulin glargin: Området under konsentrasjonskurven for insulin glargin (AUC) opptil 24 t (AUC_{0-24h}) og tid til 50 % av AUC_{0-24h} ble utledet. I tillegg ble C_{max} og tid til C_{max} (T_{max}) observert.

Farmakokinetiske prøvetakningstider og bioanalytiske metoder

PK prøvetakningstider

[58] T0 definerer injeksjonstiden av studiemedikamentet

[59] Blod tas for fastsettelse av plasmakonsentrasjoner av lixisenatid ved T0 og T0,25, T0,5, T1, T1,5, T2, T2,5, T3, T4, T5, T6, T8, T12 og T24 t etter injeksjonen av studiemedikamentet og for fastsettelsen av plasmakonsentrasjoner av insulin glargin ved T0 og T0,25, T0,5, T1, T1,5, T2, T4, T6, T8, T10, T12, T14, T16, T18, T20, T22 og T24 t etter injeksjonen av studiemedikamentet.

Brukte metoder for å fastsette farmakokinetiske variabler

[60] De følgende farmakokinetiske (PK) parameterne utregnes ved å bruke ikke-oppdelte metoder for lixisenatid og insulin glargin plasmakonsentrasjoner etter enkeltdose:

Parametere	Medikament/Analytt	Definisjon/Utregning
C_{max}	Lixisenatid / Insulin glargin	Maksimum observert plasma konsentrasjon
T_{max}	Lixisenatid / Insulin glargin	Første tid til å nå C_{max}
AUC_{last}	Lixisenatid	Område under kurven av plasma konsentrasjon versus tid, utregnet ved å bruke trapesmetoden fra tid null til den virkelige tiden, t_{last} (tiden tilsvarer til den siste konsentrasjonen over kvantifiseringsgrensen, C_{last})
AUC_{0-24h}	Insulin glargin	Område under kurven av plasma konsentrasjon versus tid, utregnet ved å bruke trapesmetoden fra tid null til 24 timer post dosering.
AUC	Lixisenatid	Område under kurven av plasma konsentrasjon

Parametere	Medikament/Analytt	Definisjon/Utregning
		versus tid ekstrapolert til uendelig i henhold til den følgende ligningen:
		$AUC = AUC_{last} + \frac{C_{last}}{3Z}$

- Farmakodynamikk: For farmkodynamikken (PD) til insulin glargin og lixisenatid gitt separat men samtidig og gitt som forhåndsblandete formuleringer, ble blodglukosekonsentrasjonen og glukose infusjonsraten kontinuerlig registrert under klemmeprosedyren.
PD parametere: Området under den kroppsvektstandardiserte glukose infusjonsraten (GIR) innen 24 t og tiden til 50 % av den totale GIR-AUC innen 24 t ble utregnet. I tillegg vurderes maksimumet til den utjevnete GIR (GIR_{max}) og tid til GIR_{max} , $GIR-T_{max}$.
- Sikkerhet: Uheldige hendelser (Adverse Events (AE)) rapportert av deltageren eller notert av Etterforskeren; standard hematologi og blodkjemi; urinalyse; vitale tegn og EKG; anti-AVE0010 antistoffer; toleranse ved injeksjonssted.

Statistiske metoder:

Farmakokinetikk

[61] Farmakokinetiske parametere oppsummeres etter behandling ved å bruke deskriptiv statistikk. De viktigste statistiske analysene utføres separat for styrke I (1) og styrke II (2). Supplerende statistiske analyser utføres for å sammenligne behandlinger på tvers av styrker, ved å bruke en lineær fast effektmodell.

[62] Lixisenatid: For log transformert AUC, AUC_{last} og C_{max} , vurderes den relative biologiske tilgjengeligheten av den respektive testbehandlingen (forhåndsblandet vs separat) ved å bruke lineær blandet effektmodell. Estimat og 90 % konfidensintervall (CI) for forholdet av geometriske gjennomsnitt for de 2 behandlingene (forhåndsblandet vs separat) fremskaffes for AUC, AUC_{last} og C_{max} .

[63] Insulin glargin: For log transformert AUC_{0-24t} vurderes den relative biologiske tilgjengeligheten av den respektive testbehandlingen ved å bruke lineær blandet effektmodell. Estimat og 90 % konfidensintervall (CI) for forholdet av geometriske gjennomsnitt for de 2 behandlingene (forhåndsblandet vs separat) fremskaffes for AUC_{0-24t} . Tidene til 50 % av AUC_{0-24t} sammenlignes ikke-parametrisk mellom behandlingene.

Farmakodynamikk

[64] De viktigste statistiske analysene ble utført separat for styrke I (1) og styrke II (2).

[65] For log transformert GIR- AUC_{0-24h} , vurderes forholdet av de 2 behandlingene (forhåndsblandet vs separat) ved å bruke lineær blandet effektmodell. Estimat og 90 % konfidensintervall for forholdet av geometriske gjennomsnitt for de to behandlingene (forhåndsblandet vs separat) fremskaffes for AUC_{0-24h} . GIR_{max} gikk igjennom tilsvarende analyse selv om det er et supplerende parameter.

[66] Tidene til 50 % av GIR- AUC_{0-24t} sammenlignes ikke-parametrisk mellom behandlingene. $GIR-t_{max}$ gikk igjennom tilsvarende analyser selv om det er et supplerende parameter. Supplerende statistiske analyser utføres for å sammenligne behandlinger på tvers av styrker, ved å bruke en lineær fast effektmodell og ikke-parametriske analyser, respektivt.

Sikkerhet og toleranse

[67] Sikkerhetsanalysen er basert på gjennomgang av de individuelle verdiene (klinisk signifikante uregelmessigheter) og deskriptiv statistikk etter behandling.

[68] For AEer tabellariseres frekvenser av behandlingsrelaterte AEer (TEAEer) klassifisert ved MedDRA system organklasse og foretrukket uttrykk etter behandling.

[69] For vitale tegn og EKG oppsummeres frekvensen av deltagere med uregelmessigheter og potensielt klinisk signifikante uregelmessigheter (PCSAer) etter behandling.

Oppsummering

[70] Lixisenatid og insulin glargin ble gitt subkutant som forhåndsblendete lixisenatid-insulin glargin formuleringer, med modifiseringer i pH og metionin innhold sammenlignet med Lantus U100, i 2 forskjellige styrker (test-behandling 1 med styrke 1 = 0,66 µg lixisenatid per 1 U insulin glargin, og test-behandling T2 med styrke 2 = 0,25 µg lixisenatid per 1 U insulin glargin) og sammenlignet med separate men samtidige subkutane injeksjoner av den kommersielle Lantus U100 og for tiden klinisk utprøvningsformulering av lixisenatid med tilsvarende lixisenatid dosering (referansebehandling R1 med 0,66 µg og referansebehandling R2 med 0,25 µg lixisenatid per 1 U insulin glargin).

[71] Hovedformålet med studien var å vurdere relative biologiske tilgjengeligheter av lixisenatid og insulin glargin og det sekundære formålet var å sammenligne

aktiviteter mellom test- og referansebehandlinger (T1 vs R1, T2 vs R2). For å posisjonere funn ble ekvivalenskriterier benyttet. Konklusjonen om ekvivalens i formell betydning krever CI av forholdet test/referanse til å være innenfor grensene 0,80 og 1,25. I det følgende brukes uttrykket «sammenlignbar» eller «nesten ekvivalent» når akseptkriteriene kun marginalt brytes.

Lixisenatid

[72] Total lixisenatid eksponering (AUC) møter ekvivalenskriterier for styrke 2 (PE 0,97; 90 % CI: 0,83 til 1,13) og nesten for styrke 1 (PE 0,92; 90 % CI: 0,78 til 1,08) sammenlignet med eksponering av formuleringen av det for tiden klinisk utprøvningsproduktet lixisenatid, mens maksimum konsentrasjon ble signifikant redusert eller forsinket for begge styrker.

[73] Ytterligere informasjon fra supplerende analyser viser dose-proporsjonalitet for lixisenatid eksponering, både for test- (T1/T2) og referansebehandlinger (R1/R2), og maksimum konsentrasjon øker mindre enn proporsjonalt med dose.

Insulin glargin

[74] Insulin glargin eksponering (AUC_{0-24h}) møter nesten ekvivalenskriterier for begge styrker. Punkttestimatene var 0,86 (90 % CI: 0,77 til 0,96) og 0,88 (90 % CI: 0,79 til 0,98) for behandlingsforholdene T1/R1 og T2/R2, respektivt. Tid til 50 % av AUC_{0-24h} med R1 og T1 samt med R2 og T2 behandling var ikke annerledes, som indikerer an ellers uforandret PK profil.

[75] Ytterligere informasjon fra supplerende analyser viste at insulin glargin eksponering ikke avviker mellom T1 og T2, på en side og mellom referansebehandlinger, R1 og R2, på en annen side.

[76] Farmakodynamiske effekter: I tråd med observasjonene av insulin glargin eksponering ble farmakodynamiske effekter ($GIR-AUC_{0-24h}$) estimert til å være sammenlignbare mellom T1 og R1 (T1/R1: 0,95; 90 % CI: 0,76 til 1,18), og lignende for T2 og R2, som bekrefter at den nedre grensen for CI for behandlingsforholdet var 0,61 (T2/R2: 0,83; 90 % CI: 0,61 til 1,12).

[77] Sikkerhet: Alle behandlingene R1, R2, T1 og T2 var godt tolerert og vurdert som sikker for studiepopulasjonen.

Farmakokinetiske resultater

[78] Lixisenatid: For AUC_{last} og AUC var punkttestimatene for behandlingsforholdene (test/referanse) mellom 0,82 og 0,97, med kun den siste kalkulert til å være innenfor formelle ekvivalenskriterier.

[79] Total lixisenatid eksponering (AUC) møter ekvivalenskriterier for styrke 2 (PE 0,97; 90 % CI: 0,83 til 1,13) og nesten for styrke 1 (PE 0,92; 90 % CI: 0,78 til 1,08) sammenlignet med eksponering med de for tiden kliniske utprøvningsformuleringene av lixisenatid. C_{max} for lixisenatid etter T1 eller T2 administrasjon er mindre og senere enn etter separate, simultane administrasjoner, og møter ikke ekvivalens-kriterier. C_{max} var 66 % og 78 % av de separate administrasjonene og t_{max} ble oppnådd 1 t etter ved T1 og 0,75 t etter ved T2 sammenlignet med R1 og R2, respektivt.

[80] Ytterligere informasjon fra supplerende analyser viser dose-proporsjonalitet av lixisenatid eksponering, både for test- (T1/T2) og referansebehandlinger (R1/R2), og maksimum konsentrasjon øker mindre enn proporsjonelt med dose.

[81] Insulin glargin: For AUC_{0-24h} var punkttestimatene 0,86 (90 % CI: 0,77 til 0,96) og 0,88 (90 % CI: 0,79 til 0,98) for behandlingsforholdene T1/R1 og T2/R2, respektivt, som indikerer, om enn så vidt mindre, sammenlignbar insulin glargin eksponering etter T1 og T2. Tid til 50 % av AUC_{0-24h} med R1 og T1 samt med R2 og T2 behandling var ikke forskjellig.

[82] Ytterligere informasjon fra supplerende analyser viste at insulin glargin eksponering ikke avvike mellom T1 og T2, på en side og mellom referansebehandlingene, R1 og R2, på den andre side.

Farmakodynamiske resultater

[83] I tråd med observasjonene av insulin glargin eksponering var farmakodynamiske effekter ($GIR-AUC_{0-24h}$) estimert til å være sammenlignbare mellom T1 og R1 (T1/R1: 0,95; 90 % CI: 0,76 til 1,18), og lignende for T2 og R2, som bekrefter at den nedre grensen for CI av behandlingsforholdet var 0,61 (T2/R2: 0,83; 90 % CI: 0,61 til 1,12). Tid til 50 % av $GIR-AUC_{0-24h}$ varierte med omtrent 1 t mellom behandlingene, som indikerer en ellers uforandret PD profil.

[84] Av bemerkning kan det ha vært en moderat ubalanse i den totale effekten ($GIR-AUC_{0-24h}$) mellom R1 og R2, hvor sistnevnte er noe sterkere (forhold R1/R2 0,86), mens effektene etter T1 og T2 virker lignende (forhold T1/T2 0,95).

Sikkerhetsresultater

[85] Alle behandlingene, R1, R2, T1 og T2 ble godt tolerert og vurdert som sikre for studiepopulasjonen.

[86] Hodepine var den mest vanlige AE (2, 2, 5 og 4 deltagere på R1, T1, R2 og T2 respektivt), kjent for å være studiespesifikt (klemmeprosedyre).

[87] Medikament-spesifikke AEer var gastrointestinale symptomer (2, 6, 1 og 1 deltager(e) på R1, T1, R2 og T2 respektivt), knyttet til lixisenatid.

Konklusjoner

[88] Total lixisenatid eksponering (AUC) møter ekvivalenskrITERIER for styrke 2 (PE 0,97; 90 % CI: 0,83 til 1,13) og neste for styrke 1 (PE 0,92; 90 % CI: 0,78 til 1,08) sammenlignet med eksponering med for tiden kliniske utprøvningsformuleringer av lixisenatid, mens maksimumkonsentrasjonen var signifikant redusert og forsinket ved begge styrkene av testbehandlingene.

[89] Insulin glargin eksponering (AUC_{0-24h}) møter nesten ekvivalenskrITERIER for begge styrker. Punktestimaterne var 0,86 (90 % CI: 0,77 til 0,96) og 0,88 (90 % CI: 0,79 til 0,98) for behandlingsforholdene T1/R1 og T2/R2, respektivt, ved en ellers uforandret PK profil.

[90] I tråd med observasjonene av insulin glargin eksponering ble farmakodynamiske effekter ($GIR-AUC_{0-24h}$) estimert til å være sammenlignbare mellom T1 og R1 (T1/R1: 0,95; 90 % CI: 0,76 til 1,18), og lignende for T2 og R2, som bekrefter at den nedre grensen for CI for behandlingsforholdet var 0,61 (T2/R2: 0,83; 90 % CI: 0,61 til 1,12).

[91] Alle behandlingene, R1, R2, T1 og T2 var godt tolerert og vurdert som sikre for studiepopulasjonen

1. STUDIEDELTAGERE

1.1 DELTAGER TILREGNELIGHET

[92]

Tabell 2 – Oversikt over studiepopulasjoner – etter sekvens

	Styrke 1	Styrke 2	Alle
Sikkerhetspopulasjon	21	21	42
Farmakokinetisk populasjon	21	21	42
- lixisenatid	21	21	42
- insulin glargin	21	21	42
Farmakodynamisk populasjon	21	21	42
Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt på 0,4			

	Styrke 1	Styrke 2	Alle
U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblendete formuleringer.			

1.2 STUDIE DISPOSISJON

[93]

Tabell 3 – Oversikt over studie disposisjon

Status	Styrke 1	Styrke 2	Alle
Inkludert	21	22	43
Randomisert	21	22	43
Avsluttet etter randomisering og før behandling	0	1	1
Grunn til avslutning før behandling:			
Uheldig hendelse	0	1	1
Eksponert	21	21	42
Behandlet Periode 1	21	21	42
Behandlet Periode 2	21	20	41
Avsluttet behandling	0	1	1
Fullførte studiebehandlingsperiode	21	20	41
Grunn til behandling/studie avslutning			
Dårlig overholdelse av protokollen	0	1	1
Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt på 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblendete formuleringer.			

Tabell 4 – Eksklusjoner av deltagere for PK og PD evaluering

Deltager	Periode	Behandling	PK Lixisenatid	PK insulin glargin		PD	Sikkerhet	Grunn til ekskludering
					> 50% LOQ verdier ^a			
276-001-001	P2	T2 Forhåndsblendet (II)	Inkludert	Ekskludert	NA	Inkludert	Inkludert	Kan ikke evaluere ^c
276-001-	P2	T1 Forhåndsbla	Ekskludert	Ekskludert	NA	Ekskludert	Inkludert	Feil injeksjon

Deltager	Periode	Behandling	PK Lixisenatid	PK insulin glargin		PD	Sikkerhet	Grunn til ekskludering
					> 50% LOQ verdier ^a			
005		ndet (I)						; i.v. profil
276-001-008	P1	T2 Forhåndsblandet (II)	Inkludert	Inkludert	Ekskludert	Inkludert	Inkludert	> 50% LOQ verdier (insulin glargin) ^a
276-001-008	P2	R2 Separat (II)	Inkludert	Inkludert	Ekskludert	Inkludert	Inkludert	> 50% LOQ verdier (insulin glargin) ^a
276-001-033	P1	R2 Separat (II)	Inkludert	Inkludert	Ekskludert	Inkludert	Inkludert	> 50% LOQ verdier (insulin glargin) ^a
276-001-033	P2	T2 Forhåndsblandet (II)	Inkludert	Inkludert	Ekskludert	Inkludert	Inkludert	> 50% LOQ verdier (insulin glargin) ^a
276-001-036	P1	R1 Separate (1)	include	exclude	exclude	exclude	include	Late eksposur e to i.v. insulin b
276-001-505	P1	R1 Separat (1)	Inkludert	Inkludert	Ekskludert	Inkludert	Inkludert	> 50% LOQ verdier (insulin glargin) ^a
276-001-505	P2	T1 Forhåndsblandet (I)	Inkludert	Inkludert	Ekskludert	Inkludert	Inkludert	> 50% LOQ verdier (insulin glargin) ^a

^a AUC og andre PK parametere (unntatt C_{max} og t_{max}) utregninger av insulin glargin
^b insulin glulisin for korreksjon av hyperglykemi
^c uforklarlige uregelmessige insulin glargin konsentrasjoner

1.3 DEMOGRAFI OG BASIS KARAKTERESTIKK

[94]

Tabell 5 – Oppsummering av demografiske data – Sikkerhetspopulasjon

	Styrke 1 (N=21)	Styrke 2 (N=21)	Alle (N=42)
Kjønn [n (%)]			
Mann	19 (90.5%)	19 (90.5%)	38 (90.5%)
Kvinne	2 (9.5%)	2 (9.5%)	4 (9.5%)
Etnisitet [n (%)]			
Kaukasier / hvit	21 (100%)	21 (100%)	42 (100%)
Alder (år)			
Antall	21	21	42
Gjennomsnitt (SD)	40.4 (8.9)	41.0(10.0)	40.7 (9.3)
Median	42.0	42.0	42.0
Min : Maks	21 : 55	20 : 55	20 : 55
Høyde (cm)			
Antall	21	21	42
Gjennomsnitt (SD)	177.2 (7.8)	178.1 (7.8)	177.6 (7.8)
Median	180.0	180.0	180.0
Min : Maks	158 : 188	163:196	158 : 196
Vekt (kg)			
Antall	21	21	42
Gjennomsnitt (SD)	79.71 (7.90)	77.60 (9.69)	78.65 (8.80)
Median	81.00	76.50	78.65
Min : Maks	62.2 : 94.6	55.7 : 93.8	55.7 : 94.6
BMI (kg/m²)			
Antall	21	21	42
Gjennomsnitt (SD)	25.39 (1.92)	24.43 (2.36)	24.91 (2.18)
Median	25.00	24.50	24.85
Min : Maks	22.4 : 29.3	20.7 : 30.1	20.7 : 30.1

Notat: Antall tilsvarer antall deltagere uten manglende data brukt for utregningen av prosentener. Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 g/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt.

R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblandet formulering

1.4 DOSERING OG VARIGHET

[95]

Tabell 6 – Oversikt over behandlingseksponering – Sikkerhetspopulasjon

	Styrke 1		Styrke 2	
Behandlingsvarighet (i dager)	R1 (separat) (N=21) n (%)	T1 (blandet) (N=21) n (%)	R2 (separat) (N=21) n (%)	T2 (blandet) (N=20) n (%)
1	21 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	20 (100%)

n(%)=antall og prosent av deltagerne som har den tilsvarende behandlingsvarigheten. Nevneren er N, antall deltagere som er behandlet innenfor hver gruppe. Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 g/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblandet formulering

2 FARMAKOKINETISK EVALUERING

2.1 PLASMAKONSENTRASJONER

2.1.1 Lixisenatid

[96] Gjennomsnittlig (SD) lixisenatid plasmakonsentrasjon-tid profiler for hver behandling vises i Figur 1 og Figur 2.

2.1.2 Insulin glargin

[97] Gjennomsnittlig (SD) insulin glargin serumkonsentrasjon-tid profiler for hver behandling vises i Figur 3 og Figur 4. For utregning av gjennomsnittlig konsentrasjon < LLOQ verdier ble tatt som null.

2.2 FARMAKOKINETISKE PARAMETERE

2.2.1 Lixisenatid

[98] Farmakokinetiske parametere for lixisenatid for hver behandling oppsummeres i tabellen under.

Tabell 7 – Farmakokinetiske parametere for lixisenatid

Gjennomsnitt ± SD (Geometrisk gjennomsnitt) [CV%]	Plasma Lixisenatid			
	0,264 µg/kg Lixisenatid		0,100 µg/kg Lixisenatid	
	R1 Separat (I)	T1 forhåndsblandet (I)	R2 Separat (II)	T2 forhåndsblandet (II)
N	21	20 ^a	20	20
C _{max}	137 ± 42.4	96.8 ± 44.2	60.8 ± 14.0	47.3 ± 11.5
(pg/ml)	(131) [31.0]	(87.3) [45.6]	(59.1) [23.1]	(45.9) [24.3]
t _{max} ^b	2.00	3.00	1.75	2.50
(hr)	(1.00 - 4.00)	(2.00 - 5.00)	(0.50 - 3.00)	(1.00 - 3.00)
t _{lag} ^b	0.00	0.25	0.00	0.25
(t)	(0.00 - 0.25)	(0.00 - 0.50)	(0.00 - 0.50)	(0.25 - 0.50)
t _{1/2z}	2.18 ± 0.43	2.72 ± 0.66	2.20 ± 0.67	2.58 ± 1.17
(t)	(2.14) [19.9]	(2.64) [24.2]	(2.11) [30.4]	(2.41) [45.4]
AUC _{last}	627 ± 236	559 ± 262	222 ± 65.2	213 ± 78.6
(pg•t/ml)	(588) [37.7]	(491) [46.8]	(212) [29.4]	(196) [36.9]
AUC	694 ± 242	664 ± 243	280 ± 68.3	273 ± 73.0
(pg•t/ml)	(657) [34.9]	(620) [36.5] ^c	(270) [24.4] ^d	(263) [26.7] ^e
^a Profilen til deltager 276001005 ble ekskludert, ^b Median (Min - Maks), ^c n=19, Deltager 276001002 ikke inkludert i utregningen av sammendragsstatistikk, ^d n=17, Deltager 276001023, 276001030, 276001033 ikke inkludert i utregningen av sammendragsstatistikk, ^e n=16, Deltager 276001003, 276001008, 276001015, 276001028 ikke inkludert i utregningen av sammendragsstatistikk.				

2.2.2 Insulin glargin

[99] Farmakokinetiske parametere for insulin glargin for hver behandling oppsummeres i tabellen under. I henhold til datahåndteringskonvensjoner og begrunnelser i den statistiske analyse planen (SAP), ble konsentrasjonene av insulin glargin satt til null ved t=0 for alle prøvene. Deretter ble < LLOQ

konsentrasjonsresultater satt til LLOQ/2, det vil si 2,5 µU/ml for utregning av AUC₀₋₂₄ og andre PK parametere. For utregningen av gjennomsnittlige konsentrasjonsverdier inkludert C_{max} ble LLOQ konsentrasjonsresultater satt til null.

Tabell 8 – Farmakokinetiske parametere for insulin glargin

Gjennomsnitt ± SD (Geometrisk gjennomsnitt) [CV%]	Serum Insulin glargin			
	0.4 U/kg Insulin glargin		0.4 U/kg Insulin glargin	
	R1 Separat (I)	T1 Forhåndsblandet (I)	R2 Separat (II)	T2 Forhåndsblandet (II)
N	20 ^a	20 ^b	21	19 ^c
C _{max}	14.1 ± 5.93	13.8 ± 6.99	15.7 ± 9.32	11.7 ± 5.13
(µU/ml)	(NA) [42.1]	(12.4) [50.5]	(13.6) [59.6]	(NA) [43.8]
t _{max} ^d	12.00	10.00	12.00	10.00
(t)	(0.25 - 16.00)	(0.25 - 16.00)	(2.00 - 16.00)	(0.25 - 14.00)
AUC ₀₋₂₄	255 ± 85.4	221 ± 87.3	267 ± 96.0	221 ± 68.3
(µU•t/ml)	(242) [33] ^e	(206) [39] ^e	(251) [36] ^f	(211) [31] ^g
<p>a Profilen til deltager 276001036 ble ekskludert, b Profilen til deltager 276001005 ble ekskludert, c Profilen til deltager 276001001 ble ekskludert, d Median (Min - Maks), e n=19, Deltager 276001505 er ikke inkludert i utregningen av sammendragsstatestikk, f n=19, Deltager 276001008, 276001033 er ikke inkludert i utregningen av sammendragsstatestikk, g n=17, Deltager 276001008, 276001033 er ikke inkludert i utregningen av sammendragsstatestikk, NA = Not Applicable/Ikke relevant.</p>				

Tabell 9 – Farmakokinetiske parametere for insulin glargin T_{50%}-AUC_(0-24h) for insulin glargin

	Styrke1		Styrke 2	
	R1 (separat)	T1 (blandet)	R2 (separat)	T2 (blandet)
T _{50%} -AUC _(0-24h) (h)				
Antall	19	19	19	17
Gjennomsnitt (SD)	11.384 (0.980)	11.128 (0.963)	11.817 (0.970)	11.560 (0.932)
Median	11.750	11.340	11.760	11.610
Min : Maks	8.56 : 12.64	9.36 : 12.94	8.48 : 12.99	9.85 : 13.47
AUC = Området under kurven av insulin glargin konsentrasjon versus tid. Styrke 1				

	Styrke 1		Styrke 2	
	R1 (separat)	T1 (blandet)	R2 (separat)	T2 (blandet)
(R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblandet formulering.				

2.3 STATISTISK ANALYSE AV LIXISENATID FARMAKOKINETISKE DATA

2.3.1 Analyser innenfor Styrke

[100]

Tabell 10 – Styrke 1 – Parametrisk analyser – Behandlingsforhold (T1/R1) – Estimer av Behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
C _{max} (pg/ml)	T1 (blandet) / R1 (separat)	0.66	(0.57 til 0.77)
AUC _{last} (pg.t/ml)	T1 (blandet) / R1 (separat)	0.82	(0.68 til 0.99)
AUC (pg.t/ml)	T1 (blandet) / R1 (separat)	0.92	(0.78 til 1.08)

R1 og T1 (Styrke 1) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,264 µg/kg lixisenatid. R1 = separat simultane injeksjoner; T1 = injeksjon av forhåndsblandet formulering PK parametere er for lixisenatid (AVE0010).

Tabell 11 – Styrke 2 - Parametrisk analyser – Behandlingsforhold (T2/R2) – Estimer av Behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
C _{max} (pg/ml)	T2 (blandet) / R2 (separat)	0.78	(0.68 til 0.88)
AUC _{last} (pg.t/ml)	T2 (blandet) / R2 (separat)	0.93	(0.77 til 1.11)
AUC (pg.t/ml)	T2 (blandet) / R2 (separat)	0.97	(0.83 til 1.13)

R2 og T2 (Styrke 2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,100 µg/kg lixisenatid. R2 = separat simultane injeksjoner; T2 = injeksjon av forhåndsblandet formulering PK parametere er for lixisenatid (AVE0010).

2.3.2 Supplerende analyser – på tvers av Styrker

[101]

Tabell 12 – R1 versus R2 – Parametriske analyser – Behandlingsforhold (R1/R2) –
Estimater av behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
C _{max} (pg/ml)	R1 (separat) / R2 (separat)	2.20	(1.89 til 2.56)
AUC _{last} (pg.hr/ml)	R1 (separat) / R2 (separat)	2.77	(2.31 til 3.33)
AUC (pg.hr/ml)	R1 (separat) / R2 (separat)	2.43	(2.03 til 2.89)

Lixisenatid doseforhold for R1/R2 er 2.64. R1 og R2 er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner. PK parameterne er for lixisenatid (AVE0010).

Tabell 13 - T1 versus T2 - Parametriske analyser – Behandlingsforhold (T1/T2) -
Estimater av behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
C _{max} (pg/ml)	T1 (blandet) / T2 (blandet)	1.90	(1.55 to 2.34)
AUC _{last} (pg.hr/ml)	T1 (blandet) / T2 (blandet)	2.51	(1.90 to 3.30)
AUC (pg.hr/ml)	T1 (blandet) / T2 (blandet)	2.36	(1.92 to 2.90)

Lixisenatid doseforhold for T1/T2 is 2.64. T1 og T2 er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblandede formuleringer. PK parameterne er for lixisenatid (AVE0010).

2.4 STATISTISK ANALYSE AV INSULIN GLARGIN FARMAKOKINETISK DATA

2.4.1 Analyser innenfor Styrke

[102]

Tabell 14 – Styrke 1 – Parametriske analyser – Behandlingsforhold (T1/R1) –
Estimater av behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
AUC _(0-24h) (µU.t/ml)	T1 (blandet) / R1 (separat)	0.86	(0.77 til 0.96)

R1 og T1 (Styrke 1) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,264 µg/kg lixisenatid. R1 = separat simultane injeksjoner; T1 = injeksjon av forhåndsblandet formulering. PK parameterne er for insulin glargin.

Tabell 15 – Styrke 1 – Ikke-parametrisk analyse – Behandlingsforskjeller (T1-R1) –
 $T_{50\%}$ -AUC_(0-24h)[timer] – Estimat av Behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punkttestimat	90% konfidensintervall
T1 vs. R1	-0.3	(-0.8; 0.1)

R1 og T1 (Styrke 1) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,264 µg/kg lixisenatid. R1 = separat simultane injeksjoner; T1 = injeksjon av forhåndsblandet formulering. PK parameterne er for insulin glargin.

Tabell 16 – Styrke 2 – Parametriske analyser – Behandlingsforhold (T2/R2) –
 Estimer av behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
AUC _(0-24h) (µU.t/ml)	T2 (blandet) / R2 (separat)	0.88	(0.79 til 0.98)

R2 og T2 (Styrke 2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,100 µg/kg lixisenatid. R2 = separat simultane injeksjoner; T2 = injeksjon av forhåndsblandet formulering. PK parameterne er for insulin glargin.

Tabell 17 – Styrke 2 – Ikke-parametrisk analyse – Behandlingsforskjeller (T2-R2) –
 $T_{50\%}$ -AUC_(0-24h)[timer] – Estimat av Behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punkttestimat	90% konfidensintervall
T1 vs. R1	-0.2	(-0.7 ; 0.1)

R2 og T2 (Styrke 2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,100 µg/kg lixisenatid. R2 = separat simultane injeksjoner; T2 = injeksjon av forhåndsblandet formulering. PK parameterne er for insulin glargin.

2.4.2 Supplerende analyser – på tvers av Styrker

[103]

Tabell 18 – R1 versus R2 – Parametriske analyser – Behandlingsforhold (R1/R2) –
 Estimer av Behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
AUC _(0-24h) (µU.t/ml)	R1 (separat) / R2 (separat)	0.96	(0.79 til 1.16)

R1 og R2 er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,246 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separat simultane injeksjoner. PK parameterne er for insulin glargin.

Tabell 19 – R1 versus R2 – Ikke-parametriske analyser – Behandlingsforskjeller (R1-R2) – $T_{50\%}$ - $AUC_{(0-24t)}$ [timer] – Estimat av behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punktestimat	90%
R1 vs. R2	-0.3	(-0.9; 0.1)
R1 og R2 er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner. PK parameterne er for insulin glargin.		

Tabell 20 – T1 versus T2 – Parametrisk analyser – Behandlingsforhold (T1/T2) – Estimer av Behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
$AUC_{(0-24h)}$ (µU.t/ml)	T1 (blandet) / T2 (blandet)	0.97	(0.80 til 1.19)
T1 og T2 er behandlinger per kg kroppsvekt med 0.4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblendete formuleringer. PK parameterne er for insulin glargin.			

Tabell 21 – T1 versus T2 – Ikke-parametriske analyser – Behandlingsforskjeller (T1-T2) – $T_{50\%}$ - $AUC_{(0-24t)}$ [timer] – Estimat av behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punktestimat	90%
T1 vs. T2	-0.4	(-0.9 ; 0.2)
T1 og T2 er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. T1 og T2 er injeksjoner med forhåndsblendete formuleringer. PK parameterne er for insulin glargin.		

3. FARMAKODYNAMISK EVALUERING

3.1 HOVEDANALYSE – DESKRIPTIV STATISTIKK OG PLOTT

[104] Tidsforløpet til glukose infusjonsraten er plottet i Figurene 5 til 8

Tabell 22 – Deskriptiv statistikk av GIR-AUC_(0-24h) (mg/kg)

	Styrke 1		Styrke 2	
	R1 (separat)	T1 (blandet)	R2 (separat)	T2 (blandet)
GIR-AUC _(0-24h) (mg/kg)				
Antall	20	20	21	20
Geometrisk gjennomsnitt	1232.78	1086.25	1341.21	1093.75
CV%	63.199	62.361	56.974	50.273
Gjennomsnitt (SD)	1639.51 (1036.15)	1340.68 (836.06)	1709.82 (974.16)	1256.19 (631.53)
Median	1785.40	1230.95	1560.50	1181.05
Min : Maks	181.9 : 3938.8	265.3:3262.3	55.7:3842.1	341.1:2296.7

GIR = kroppsvekt standardisert glukose infusjonsrate. Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblandet formulering

Tabell 23 – Deskriptiv statistikk av Tid (t) til 50 % av GIR-AUC_(0-24h)

	Styrke 1		Styrke 2	
	R1 (separat)	T1 (blandet)	R2 (separat)	T2 (blandet)
T _{50%} -GIR-AUC ₍₀₋₂₄₎ (t)				
Antall	20	20	21	20
Gjennomsnitt (SD)	9.757 (2.455)	8.887 (2.633)	11.083 (2.917)	10.206 (2.671)
Median	10.540	9.330	11.470	10.460
Min : Maks	3.03 : 12.98	1.68 : 12.93	0.42 : 14.82	3.30 : 13.83

GIR = kroppsvekt standardisert glukose infusjonsrate. Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblandet formulering

Tabell 24 – Deskriptiv statistikk av GIR_{max} (mg/kg/min)

	Styrke 1		Styrke 2	
	R1 (separat)	T1 (blandet)	R2 (separat)	T2 (blandet)
GIR _{max} (mg/kg/min)				
Antall	20	20	21	20

	Styrke 1		Styrke 2	
	R1 (separat)	T1 (blandet)	R2 (separat)	T2 (blandet)
Geometrisk gjennomsnitt	2.697	2.575	2.862	2.397
CV%	47.0856	38.5356	37.4562	28.2595
Gjennomsnitt (SD)	2.954(1.391)	2.756(1.062)	3.044 (1.140)	2.485 (0.702)
Median	2.615	2.640	2.770	2.400
Min : Maks	1.32 : 6.44	1.28 : 5.42	1.28 : 6.04	1.49 : 4.24

GIR = kroppsvekt standardisert glukose infusjonsrate. Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblandet formulering

Tabell 25 – Deskriptiv statistikk av Tid til GIR_{max} (t)

	Styrke 1		Styrke 2	
	R1 (separat)	T1 (blandet)	R2 (separat)	T2 (blandet)
GIR-t _{max} (t)				
Antall	20	20	21	20
Gjennomsnitt (SD)	9.989 (7.841)	7.918 (6.600)	11.371 (7.899)	7.561 (4.484)
Median	9.475	7.700	11.630	7.600
Min : Maks	0.00 : 24.00	0.00 : 20.82	0.00 : 24.00	0.75 : 18.95

GIR = kroppsvekt standardisert glukose infusjonsrate. Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblandet formulering

3.2 HOVEDANALYSE – KOMPARATIV ANALYSE INNENFOR STYRKE

[105]

Tabell 26 – Styrke 1 – Parametrisk analyse – Behandlingsforhold (T1/R1) – Estimerer av behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
GIR-AUC _(0-24h) (mg/kg)	T1 (blandet) / R1 (separat)	0.95	(0.76 til 1.18)
GIR _{max} (mg/kg/min)	T1 (blandet) / R1 (separat)	0.99	(0.86 til 1.14)

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
R1 og T1 (Styrke 1) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,264 µg/kg lixisenatid. R1 = separat simultane injeksjoner; T1 = injeksjon av forhåndsblandet formulering. GIRmax og GIR-tmax er basert på utjevne GIR profiler			

Tabell 27 – Styrke 1 – Ikke-parametrisk analyser – Behandlingsforskjeller (T1-R1) – $T_{50\%}$ - GIR-AUC_(0-24h) [timer] – Estimer av behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punkttestimat	90% konfidensintervall
T1 vs. R1	-0.8	(-1.9; 0.4)
R1 og T1 (Styrke 1) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,264 µg/kg lixisenatid. R1 = separat simultane injeksjoner; T1 = injeksjon av forhåndsblandet formulering.		

Tabell 28 – Styrke 2 – Parametrisk analyse – Behandlingsforhold (T2/R2) – Estimer av behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
GIR-AUC _(0-24h) (mg/kg)	T2 (blandet) / R2 (separat)	0.83	(0.61 til 1.12)
GIR _{max} (mg/kg/min)	T2 (blandet) / R2 (separat)	0.85	(0.76 til 0.95)
R2 og T2 (Styrke 2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,100 µg/kg lixisenatid. R1 = separat simultane injeksjoner; T1 = injeksjon av forhåndsblandet formulering. GIRmax og GIR-tmax er basert på utjevne GIR profiler			

Tabell 29 – Styrke 2 – Ikke-parametrisk analyser – Behandlingsforskjeller (T2-R2) – $T_{50\%}$ - GIR-AUC_(0-24h) [timer] – Estimer av behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punkttestimat	90% konfidensintervall
T2 vs. R2	-0.8	(-1.3;-0.4)
R2 og T2 (Styrke 2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,100 µg/kg lixisenatid. R2 = separat simultane injeksjoner; T2 = injeksjon av forhåndsblandet formulering.		

3.3 ANDRE ANALYSER

3.3.1 Analyser innenfor Styrker

[106]

Tabell 30 – Styrke 1 – Ikke-parametriske analyser – Behandlingsforskjeller (T1-R1) –
GIR- t_{\max} [timer] – Estimer av behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punkttestimat	90% konfidensintervall
T1 vs. R1	-1.3	(-5.1 ; 1.7)
R1 og T1 (Styrke 1) er behandlinger per kg kroppsvekt av 0,4 U/kg insulin glargin og 0,264 µg/kg lixisenatid. R1 = separate simultane injeksjoner; T1 = injeksjon av forhåndsblandet formulering. GIRmax and GIR-tmax er basert på utjevne GIR profiler.		

Tabell 31 – Styrke 2 – Ikke-parametriske analyser – Behandlingsforskjeller (T2-R2) –
GIR- t_{\max} [timer] – Estimer av behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punkttestimat	90% konfidensintervall
T2 vs. R2	-3.8	(-7.3 ; -0.1)
R2 og T2 (Styrke 2) er behandlinger per kg kroppsvekt av 0,4 U/kg insulin glargin og 0,100 µg/kg lixisenatid. R2 = separate simultane injeksjoner; T2 = injeksjon av forhåndsblandet formulering. GIRmax and GIR-tmax er basert på utjevne GIR profiler.		

3.3.2 Supplerende analyser – på tvers av Styrker

[107]

Tabell 32 – R1 versus R2 – Parametriske analyser – Behandlingsforhold (R1/R2) –
Estimer av Behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
GIR-AUC _(0-24h) (mg/kg)	R1 (separat) / R2 (separat)	0.92	(0.57 til 1.47)
GIR _{max} (mg/kg/min)	R1 (separat) / R2 (separat)	0.94	(0.77 til 1.16)
R1 og R2 er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner. GIRmax and GIR-tmax er basert på utjevne GIR profiler.			

Tabell 33 – R1 versus R2 – Ikke-parametriske analyser – Behandlingsforskjeller (R1-R2) – $T_{50\%}$ -GIR-AUC_(0-24h) [timer] – Estimat av behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punkttestimat	90% konfidensintervall
R1 vs. R2	-1.3	(-2.4 ; -0.3)
R1 og R2 er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner.		

Tabell 34 – R1 versus R2 – Ikke-parametriske analyser – Behandlingsforskjeller (R1-R2) – GIR-tmax [timer] – Estimer av behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punkttestimat	90% konfidensintervall
R1 vs. R2	-0.8	(-6.0;2.1)
R1 og R2 er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner. GIRmax and GIR-tmax er basert på utjevnede GIR profiler.		

Tabell 35 – T1 versus T2 – Parametriske analyser – Behandlingsforhold (T1/T2) – Estimer av behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
GIR-AUC _(0-24h) (mg/kg)	T1 (blandet) / T2 (blandet)	0.99	(0.70 til 1.40)
GIR _{max} (mg/kg/min)	T1 (blandet) / T2 (blandet)	1.07	(0.90 til 1.28)
T1 og T2 er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblendete formuleringer. GIRmax og GIR-tmax er basert på utjevnede GIR profiler.			

Tabell 36 – T1 versus T2 – Ikke-parametriske analyser – Behandlingsforskjeller (T1-T2) – $T_{50\%}$ -GIR-AUC_(0-24h) [timer] – Estimat av behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punkttestimat	90% konfidensintervall
T1 vs. T2	-1.4	(-2.5 ; -0.4)
T1 og T2 er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblendete formuleringer.		

Tabell 37 – T1 versus T2 – Ikke-parametriske analyser – Behandlingsforskjeller (T1-T2) – GIR-t_{max} [timer] – Estimat av behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punktestimat	90% konfidensintervall
T1 vs. T2	0.0	(-3.0 ; 3.0)
T1 og T2 er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblendete formuleringer.		
GIRmax og GIR-tmax er basert på utjevnete GIR profiler.		

4. SIKKERHETSEVALUERING

4.1 BEHANDLINGSRELATERTE UHELDIGE HENDELSER

[108] Totalt inntraff 36 uheldige hendelser (AE) hos 21 deltagere.

[109] Den mest vanlige AE var hodepine hos 15 deltagere (en vanlig observasjon i klemmesettinger uten hensyn til medikament), og 13 AE for gastrointestinale symptomer hos 9 pasienter, som antas å være lixisenatid spesifikke av Etterforskeren. Det var 6 tilfeller av kvalme rapportert for 5 deltagere. Andre gastrointestinale hendelser var enkelttilfeller av oppkast (2 hendelser hos 1 deltager), diaré (3 hendelser hos 2 deltagere), halsbrann (1 hendelse hos 1 deltager) og gastrospasmer (1 hendelse hos 1 deltager).

[110] Tabell 39 (evaluering etter behandling) viser at hodepine var den mest vanlige AE (2, 2, 5 og 4 deltagere på R1, T1, R2 og T2 respektivt), kjent for å være studiespesifikke (klemmeprosedyre). AEer spesifikke for utprøvningsproduktet var gastrointestinale symptomer (2, 6, 1 og 1 deltager(e) på R1, T1, R2 og T2 respektivt), knyttet til lixisenatid.

[111] Alle behandlingene, R1, R2, T1 og T2 var godt tolerert og vurdert som trygge for studiepopulasjonen.

Tabell 38 – Oversikt over behandlingsrelaterede uheldige hendelser – Sikkerhetspopulasjon

	Styrke 1		Styrke 2	
	R1 (separat) (N=21) n (%)	T1 (blandet) (N=21) n (%)	R2 (separat) (N=21) n (%)	T2 (blandet) (N=20) n (%)
Enhver TEAE	5 (23.8%)	8 (38.1%)	7 (33.3%)	5 (25.0%)
Enhver alvorlig TEAE	0	0	0	0
Enhver seriøs TEAE	0	0	0	0

	Styrke 1		Styrke 2	
	R1 (separat) (N=21) n (%)	T1 (blandet) (N=21) n (%)	R2 (separat) (N=21) n (%)	T2 (blandet) (N=20) n (%)
Enhver TEAE som fører til permanent avslutning av behandling	0	0	0	0

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event (behandlingsrelatert alvorlig hendelse. N = Antall deltagere eksponert, n(%) = Antall og % av deltagere med minst én TEAE. En alvorlig hendelse er ansett som behandlingsrelatert hvis den inntraff fra tidspunktet ved administrasjon av utprøvningsproduktet (IP) i perioden opp til 72 timer senere. Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblendete formuleringer.

Tabell 39 – Antall (%) av deltagerne med TEAE etter System organklasse og foretrukket uttrykk – Sikkerhetspopulasjon

	Styrke 1		Styrke 2	
	R1 (separat) (N=21) n (%)	T1 (blandet) (N=21) n (%)	R2 (separat) (N=21) n (%)	T2 (blandet) (N=20) n (%)
Primær system organklasse	(N=21)	(N=21)	(N=21)	(N=20)
Foretrukket uttrykk	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Enhver klasse	5 (23.8%)	8 (38.1%)	7 (33.3%)	5 (25.0%)
Nervesystem tilstander	2 (9.5%)	2 (9.5%)	5 (23.8%)	4 (20.0%)
Hodepine	2 (9.5%)	2 (9.5%)	5 (23.8%)	4 (20.0%)
Gastrointestinale tilstander	2 (9.5%)	6 (28.6%)	1(4.8%)	1 (5.0%)
Diaré	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)
Kvalme	2 (9.5%)	3 (14.3%)	0	0
Øvre abdominal smerte	0	1 (4.8%)	0	0
Dyspepsi	0	1 (4.8%)	0	0
Oppkast	0	1 (4.8%)	0	0
Muskelskjelett og bindevevs tilstander	0	1 (4.8%)	0	0
Smerte i ekstremitetene	0	1 (4.8%)	0	0
Generell tilstand og administrasjonssted tilstander	1 (4.8%)	3 (14.3%)	1 (4.8%)	0
Trombose ved venepunksjonsted	0	0	1 (4.8%)	0
Smerte ved katetersted	0	1 (4.8%)	0	0

	Styrke 1		Styrke 2	
	R1 (separat)	T1 (blandet)	R2 (separat)	T2 (blandet)
Erytem ved injeksjonssted	0	1 (4.8%)	0	0
Illebefinnende	0	1 (4.8%)	0	0
Feber	0	1 (4.8%)	0	0
Hematom ved injeksjonssted	1 (4.8%)	0	0	0

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event (behandlingsrelatert alvorlig hendelse. N = Antall deltagere eksponert, n(%) = Antall og % av deltagerne med minst én TEAE. En alvorlig hendelse er ansett som behandlingsrelatert hvis den inntraff fra tidspunktet med administrasjon av utprøvningsproduktet (IP) i perioden opp til 72 timer senere. Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblandete formuleringer.

4.2 ALVORLIGE UHELDIGE HENDELSER

[112] Det var ingen alvorlige TEAEer.

4.3 AVSLUTNING PÅ GRUNN AV UHELDIGE HENDELSER

[113] En randomisert deltager ble trukket fra studien før dosering på grunn av en trigeminus i den telemetriske elektrokardiogram (EKG) registreringen.

4.4 ANDRE SIKKERHETSPARAMETRE

[114]

Tabell 40 – Antall deltagere med på-behandlings abnormaliteter (PCSA) i EKG parametere – Sikkerhetspopulasjon

	Deltagere med minst én PCSA (på behandling)/Deltagere som kan evalueres ^a			
	Styrke 1		Styrke 2	
Elektrokardiogram (PCSA definisjon)	R1 (separat) (N=21) ^b	T1 (blandet) (N=21) ^b	R2 (separat) (N=21) ^b	T2 (blandet) (N=20) ^b
HR ≤ 40 bpm & decr. ≥ 20 bpm versus B	0/21	0/21	0/21	0/20
HR ≥ 100 bpm & incr. ≥ 20 bpm versus B	0/21	0/21	0/21	0/20

	Deltagere med minst én PCSA (på behandling)/Deltagere som kan evalueres ^a			
	Styrke 1		Styrke 2	
Elektrokardiogram (PCSA definisjon)	R1 (separat) (N=21) ^b	T1 (blandet) (N=21) ^b	R2 (separat) (N=21) ^b	T2 (blandet) (N=20) ^b
PR ≥ 220 ms	0/21	0/21	0/21	0/20
QRS ≥ 120ms	0/21	0/21	0/21	0/20
431 ≤ QTc ≤ 450 (Menn) eller 451 ≤ QTc ≤ 470 (Kvinner)	6/21	6/21	3/21	6/20
QTc > 450 (Menn) eller QTc > 470 (Kvinner)	0/21	1/21	0/21	0/20
QTc ≥ 500	0/21	0/21	0/21	0/20
30 ≤ delta QTc ≤ 60 ms	0/21	0/21	0/21	1/20
Delta QTc > 60 ms	0/21	0/21	0/21	0/20
<p>PCSA = Potentially Clinically Significant Abnormality (potensiell klinisk signifikant abnormalitet) (Versjon fra februar 2009). ^a Antall deltagere som kan evalueres for et gitt parameter. ^b Totalt antall deltagere eksponert til studiemedikamenter (dvs. alle deltagere som tok minst én dose av studiemedikamentet). En PCSA er ansett som på behandling hvis den inntraff fra tidspunktet med administrasjon av utprøvningsproduktet (IP) i perioden opp til 72 timer senere. Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblendete formuleringer</p>				

Tabell 41 – Antall deltagere med på-behandling abnormalitet (PCSA) i Vitale tegn parametere – Sikkerhetspopulasjon

	Deltagere med minst én PCSA (på behandling)/Deltagere som kan evalueres ^a			
	Styrke 1		Styrke 1	
Vitale tegn (PCSA definisjon)	R1 (separate) (N=21) ^b	T1 (blandet) (N=21) ^b	R2 (separat) (N=21) ^b	T2 (blandet) (N=20) ^b
HR ≤ 40 bpm & decr. ≥ 20 bpm versus B	0/21	0/21	0/21	0/20
HR ≥ 100 bpm & incr. ≥ 20 bpm versus B	0/21	0/21	0/21	0/20
SBP ≤ 95 mmHg & decr. ≥ 20 mmHg versus B	0/21	0/21	0/21	0/20
SBP ≥ 140 mmHg &	2/21	2/21	1/21	1/20

	Deltagere med minst én PCSA (på behandling)/Deltagere som kan evalueres ^a			
	Styrke 1		Styrke 1	
Vitale tegn (PCSA definisjon)	R1 (separate) (N=21) ^b	T1 (blandet) (N=21) ^b	R2 (separat) (N=21) ^b	T2 (blandet) (N=20) ^b
incr. \geq 20 mmHg versus B				
DBP \leq 45 mmHg & decr. \geq 10 mmHg versus B	0/21	0/21	0/21	0/20
DBP \geq 90 mmHg & incr. \geq 10 mmHg versus B	1/21	0/21	0/21	0/20
St - Su SBP \leq -20 mmHg	0/21	0/21	1/21	1/20
St - Su DBP \leq -10 mmHg	0/21	0/21	0/21	0/20

PCSA = Potentially Clinically Significant Abnormality (potensiell klinisk signifikant abnormalitet) (Versjon fra februar 2009). ^a Antall deltagere som kan evalueres for et gitt parameter. ^b Totalt antall deltagere eksponert til studiemedikamenter (dvs. alle deltagere som tok minst én dose av studiemedikamentet). En PCSA er ansett som på behandling hvis den inntreffer fra tidspunktet med administrasjon av utprøvningsproduktet (IP) i perioden opp til 72 timer senere. Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 μ g/kg og 0,100 μ g/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblendete formuleringer

Tabell 42 – Skift tabell for resultater av Anti-lixisenatid antistoff testing – opptil første post-studie besøk

	Styrke 1 (N=21) ^a			Styrke 2 (N=21) ^a		
Basis	pos. ^b	neg. ^b	mis. ^b	pos. ^b	neg. ^b	mis. ^b
Positiv	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Negativ	0/21	21/21	0/21	0/21	21/21	0/21
Mangler	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

^a Totalt antall deltagere eksponert til studiemedikamenter (dvs. alle deltagere som tok minst én dose av studiemedikamentet). ^b Etter basis. pos. = minst et positivt resultat; neg. = alle resultater negative; mis. = manglende data. Styrke 1: enkeltdosebehandling per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,264 μ g/kg lixisenatid. Styrke 2: enkeltdosebehandling per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,100 μ g/kg lixisenatid.

Tabell 43 – Frekvenstabell for global irritasjon score og smerte – Sikkerhetspopulasjon

	Styrke 1		Styrke 2	
	R1 (separat) (N=21) n (%)	T1 (blandet) (N=21) n (%)	R2 (separat) (N=21) n (%)	T2 (blandet) (N=20) n (%)
Global irritasjon score ¹				
Ingen	20 (95.2%)	20 (95.2%)	21 (100%)	20 (100%)
Nesten ikke	1 (4.8%)	0	0	0
Mild	0	1 (4.8%)	0	0
Ingen	21 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	20 (100%)

Spontan smerte
n (%) = antall og % av deltagerne med maksimum score. Maksimum score per deltager og behandling analyseres samt smerte på ethvert tidspunkt per deltager og behandling. Nevneren er N, antallet deltagere behandlet innenfor hver gruppe. ¹
Ingen = Ingen reaksjon; Nesten ikke = Nesten ikke merkbar erytem; Mild = lite erytem med eller uten lite ødem; Moderat = moderat erytem, ødem, med eller uten with or without papel; Intens = markert erytem, ødem, hardhet, med eller uten papel; Alvorlig = intens erytem med ødem, blærer eller blemmer. Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt. R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av forhåndsblandet formulering.

Ytterligere statistisk analyse av farmakokinetiske data – Analyser innenfor Styrke 2 – Deltager 276001522 ekskludert

[115] Deltager 276001522 (styrke 2) fremviste en ikke-oppretholdt euglykemi under begge behandlingsperiodene til tross for bekreftet eksponering til både lixisenatid og insulin glargin. Konkluderende resultater ble ikke forandret uansett hensyn til inklusjon eller eksklusjon av denne deltageren.

Tabell 44 – Lixisenatid (AVE0010) – Parametrisk analyse – Behandlingsforhold (T2/R2) – Estimer av behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
C _{max} (pg/ml)	Deltager 1522 ekskludert: T2 (blandet) / R2 (separat)	0.76	(0.67 til 0.86)
AUC _{last} (pg.t/ml)	Deltager 1522 ekskludert: T2 (blandet) / R2 (separat)	0.91	(0.76 til 1.10)
AUC (pg.t/ml)	Deltager 1522 ekskludert: T2 (blandet) / R2 (separat)	0.95	(0.79 til 1.15)

R2 og T2 (Styrke 2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
og 0,100 µg/kg lixisenatid. R2 = separate simultane injeksjoner; T2 = injeksjon av forhåndsblandet formulering. PK parametere er for lixisenatid (AVE0010).			

Tabell 45 – Insulin glargin – Parametriske analyser – Behandlingsforhold (T2/R2) – Estimer av behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
AUC _(0-24h) (µU.hr/ml)	Deltager 1522 ekskludert: T2 (blandet) / R2 (separat)	0.88	(0.78 til 0.98)
R2 og T2 (Styrke 2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,100 µg/kg lixisenatid. R2 = separate simultane injeksjoner; T2 = injeksjon av forhåndsblandet formulering. PK parametere er for insulin glargin.			

Tabell 46 – Farmakodynamikk – Parametriske analyser – Behandlingsforhold (T2/R2) – Estimer av behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
GIR-AUC _(0-24h) (mg/kg)	Deltager 1522 ekskludert: T2 (blandet) / R2 (separat)	0.74	(0.62 til 0.88)
GIR _{max} (mg/kg/min)	Deltager 1522 ekskludert: T2 (blandet) / R2 (separat)	0.82	(0.75 til 0.91)
R2 og T2 (Styrke 2) er behandlinger per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin og 0,100 µg/kg lixisenatid. R2 = separate simultane injeksjoner; T2 = injeksjon av forhåndsblandet formulering. GIR _{max} og GIR-t _{max} er basert på utjevne GIR profiler.			

EKSEMPEL 2

OVERSIKT

[116] Studietittel: En randomisert, overkryssning, åpen euglykemisk klemmestudie om den relative biologiske tilgjengeligheten og aktiviteten til 0,4 U/kg insulin glargin og 20 µg AVE0010, gitt som på-stedet blandinger i 2 styrker sammenlignet med separate simultane injeksjoner hos deltagerne med diabetes mellitus type 1.

Utviklingsfase: Undersøkende

Primært formål

[117] Vurdering av relativ biologisk tilgjengelighet av insulin glargin og AVE0010 gitt separat men samtidig versus gitt i 2 styrker av på-stedet blandinger.

Sekundære formål

[118]

- Sammenligning av aktiviteten til insulin glargin og AVE0010 gitt separat men samtidig versus gitt i 2 styrker av på-stedet blandinger som subkutane enkeltdoser
- Sikkerhet og toleranse av insulin glargin – AVE0010 gitt i 2 styrker i sprøyteblandinger.

[119] Metodologi: Enkelt-senter, åpen, overkryssning euglykemisk klemmestudie med 3 behandlingsperioder og 6-sekvenser på 5-18 dager, fortrinnsvis 7-dagers utvaskingsperiode mellom behandlingsperiodene, randomisert for sekvenser (4 deltagere per sekvens) R T1 T2, T1 R T2, T1 T2 R, T2 T1 R, T2 R T1, R T2 T1 (se Figur 10).

[120] Testbehandling T1 (Styrke A), ble gitt som en på-stedet blanding av den for tiden kommersialiserte Lantus U100 formuleringen og en modifisert versjon av den for tiden kliniske utprøvningsformuleringen av lixisenatid (100 µg/ml, ubuffret) som gir en insulin glargin konsentrasjon på omtrent U60.

[121] Testbehandling T2 (Styrke B), ble gitt som en på-stedet blanding av en U300 insulin glargin formulering som var i klinisk utprøving og en modifisert versjon av den for tiden kliniske utprøvningsformuleringen av lixisenatid (100 µg/ml, ubuffret) som gir en insulin glargin konsentrasjon på omtrent U90 (Referanse).

[122] Referansebehandling (R) ble gitt som separate simultane injeksjoner av Lantus U100 og den for tiden kliniske utprøvningsformuleringen av lixisenatid (100 µg/ml, ubuffret) på motsatte sider, peri-umbilicalt.

Antall deltagere

[123] Planlagt: 24, Randomisert: 26, Behandlet: 26

Evaluert

[124] Farmakokinetikk: 26, Farmakodynamikk: 25, Sikkerhet: 26

[125] Diagnose og inklusjonskriterier: mannlige og kvinnelige deltagere mellom 18 og 65 år med type 1 diabetes mellitus i mer enn ett år; gjennomsnittlig totale insulin

dose på < 1,2 U/kg/dag; kroppsmasseindeks mellom 18,0 og 30,0 kg/m² inkludert; fastende negativ serum C-peptid (< 0,3 nmol/L); glykohemoglobin (HbA1c) ≤ 9 %; stabilt insulin regime i minst 2 måneder før studien (med hensyn til sikkerheten til deltagerne og vitenskapelig integritet til studien).

Viktige eksklusjonskriterier

[126]

- Enhver historie eller tilstedeværelse av klinisk relevante kardiovaskulære, pulmonale, gastro-intestinale (slik som pankreatitt), hepatisk, renal, metabolsk (unntatt type 1 diabetes mellitus), hematologisk, nevrologisk, psykiatrisk, systemisk (påvirker kroppen i sin helhet), okular, gynekologisk (hvis kvinne), eller infeksjonssykdommer; enhver akutt infeksjonssykdom eller tegn på en akutt sykdom
- Mer enn én episode med alvorlig hypoglykemi med anfall, koma eller som krever assistanse av en annen person i løpet av de siste 6 månedene

[127] Utprøvningsprodukt: Subkutan (SC) injeksjon av 0,4 U/kg Lantus og 20 µg AVE0010 separat og simultant på motsatte sider, peri-umbilicalt innen 1 min, eller injeksjon som på-stedet blandinger av Styrke A eller B på ett peri-umbilicalt sted.

- T1 (Test 1): injeksjon av en på-stedet blanding av Lantus U100 og AVE0010 (100 µg/ml, ubuffret) på ett peri-umbilicalt sted (Styrke A)
- T2 (Test 2): injeksjon av et på-stedet blanding av insulin glargin (U300), AVE0010 (100 µg/ml, ubuffret) og placebo saltløsning etter behov på ett peri-umbilicalt sted (Styrke B)
- Dose utprøvningsprodukt

Forbindelse	Dose	Form
AVE0010/Lantus	20 µg	100 µg/mL ubuffret AVE0010,
Styrke A	0.4 U/kg	+ 100 U/mL Lantus for injeksjon
AVE0010/Lantus	20 µg	100 µg/mL ubuffret AVE0010,
Styrke B	0.4 U/kg	+ 300 U/mL Lantus for injeksjon + løsning* for injeksjon

* pH 4.5 justert saltløsning for uttynning til 90 U/ml

- Administrasjon: Subkutan injeksjon

Referansebehandling

[128]

- R (Referanse): separate simultane injeksjoner av Lantus U100 og AVE0010 (100 µg/ml) på motsatte sider, peri-umbilicalt
- Dose referansebehandling

Forbindelse	Dose	Form
AVE0010	20 µg	100 µg/mL for injeksjon
Lantus U100	0.4 U/kg	100 U/ml for injeksjon

- Administrasjon: Subkutan injeksjon

Tabell 47 – Sammensetning av Referanse- og utprøvningsprodukter

Komponenter ^a	Styrke A ^e 0.1/3.6378	Styrke B ^e 0.1 / 3.6378	Lantus U100 ^f 100 U/ml	Lixisenatid ^f 100 µg/ml	Funksjon
	Per ml [mg]	Per ml [mg]	Per ml [mg]	Per ml [mg]	
AVE0010	0.044 - 0.033	0.070 - 0.045	--	0.1	Medikament substans
Insulin glargin (U/mL)	2.04 - 2.43 (57 - 66)	3.27 (90)	3.6378	--	Medikament substans
Sinkklorid ^b	0.0357 - 0.0413	0.0558	0.0626	--	Medikament substans
Glyserol 85%	22.17 - 21.72	23.29 - 17.83	20.000	18.000	Tonisitetsmiddel
Metionin	1.304-1.034	1.421 - 2.077	--	3.000	Stabiliserende middel
Metakresol ^c	2.700	2.700	2.700	2.700	Antimikrobisk konserveringsmiddel
Natrium acetat	--	--	--	3.5	Buffermiddel
Natrium hydroksid	endelig pH 4.0 < pH < 4.5	endelig pH 4.0 < pH < 4.5	q.s. pH 4.0	q.s. pH 4.5	Alkaliserende middel
Saltsyre, konsentrert			q.s. pH 4.0	q.s. pH 4.5	Surt middel
Vann for injeksjon	--	--	Ad 1.0 mL	Ad 1.0 mL	Løsemiddel
Placebo løsning		For å gi 90 U/ml ^d			

^a Komponentene listes opp i henhold til deres farmakokopø navn. Hvis mer enn ett

Komponenter ^a	Styrke A ^e 0.1/3.6378	Styrke B ^e 0.1 / 3.6378	Lantus U100 ^f 100 U/ml	Lixisenatid ^f 100 µg/ml	Funksjon
	Per ml [mg]	Per ml [mg]	Per ml [mg]	Per ml [mg]	
monografi eksisterer, gis andre navn i parentes, sammen med opprinnelsen i kompendiet. ^b Preparater gir total mengde sinkklorid fra insulin glargin og fra produksjonen av medikamentproduktet. ^c For Metakresol, det vanlige kjemiske navnet "m-kresol" brukes også i dette dokumentet.. ^d Inneholder Metakresol men ikke Glycerol. ^e Styrke A = T1; Styrke B = T2. ^f Referanse = R					

Tabell 48 – Sammensetning av formuleringer brukt for på-stedet fremstillinger av
Utprøvningsprodukter

Komponenter ^a	Lantus U100 100 U/mL	Lantus U300 300 U/mL	Lixisenatid ^d 100 µg/mL	Funksjon
	per mL [mg]	per mL [mg]	per mL [mg]	
AVE0010	--	--	0.1	Medikament substans
Insulin glargin (U/mL)	3.6378	10.9134	--	Medikament substans
Sinkklorid ^b	0.0626	0.1878	--	Stabiliserende middel
Glycerol 85%	20.000	20.000	25.000	Tonisitetsmiddel
Metionin	--	--	3.000	Stabiliserende middel
Metakresol ^c	2.700	2.700	2.700	Antimikrobisk konserveringsmiddel
Natrium acetat	--	--	--	Buffer middel
Natrium hydroksid	q.s. pH 4.0	q.s. pH 4.0	q.s. pH 4.5	Alkaliserende middel
Saltsyre, konsentrert	q.s. pH 4.0	q.s. pH 4.0	q.s. pH 4.5	Surt middel
Vann for injeksjon	Ad 1.0 mL	Ad 1.0 mL	Ad 1.0 mL	Løsemiddel
^a Komponentene listes opp i henhold til deres farmakokopø navn. Hvis mer enn ett monografi eksisterer, gis andre navn i parentes, sammen med opprinnelsen i kompendiet. ^b Preparater gir total mengde sinkklorid fra insulin glargin og fra produksjonen av medikamentproduktet. ^c For Metakresol, det vanlige kjemiske navnet "m-kresol" brukes også i dette dokumentet... ^d Uten buffer.				

Tabell 49 – AVE0010 Matchende placebo (trengs for fortytning)

Komponenter ^a	Prosent [%]	per mL [mg]	Per Enhet (3 ml patron) [mg]	Funksjon
Natriumklorid	0.82	8.2	24.6	Tonisitetsmiddel
Metakresol ^b	0.27	2.7	8.1	Antimikrobisk konserveringsmiddel
Saltsyre, konsentrert	--	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.5	Surt middel
Natrium hydroksid	--	q.s. pH 4.5	q.s. pH 4.5	Alkaliserende middel
Vann for injeksjon	q.s. 100	q.s. 1 mL	q.s. 3 mL	Løsemiddel
Nitrogen	Hjelpemiddel for filtrasjonsprosessen av formuleringen			
^a Komponentene listes opp i henhold til deres farmakokopø navn. Hvis mer enn ett monografi eksisterer, gis andre navn i parentes, sammen med opprinnelsen i kompendiet ^b For Metakresol, det vanlige kjemiske navnet "m-kresol" brukes også i dette dokumentet.				

[129] Varighet av behandling: Total studievarighet for en deltager: omtrent 3,5 måned

[130] Varighet for hver del av studien for én deltager:

- Screening: 1 dag i løpet av D-28 opptil D-3
- Forsøksperiode 1 (TP1): 2 dager inkludert én behandlingsdag
- Utvasking: 5 – 18 dager, fortrinnsvis 7 dager, mellom etterfølgende doseringer
- TP2: 2 dager inkludert én behandlingsdag
- Utvasking: 5 – 18 dager, fortrinnsvis 7 dager, mellom etterfølgende doseringer
- TP3: 2 dager inkluder én behandlingsdag
- Studieslutt (EOS): 1 dag mellom D5 og D9 etter TP3
- Post-studie besøk/ Anti AVE0010 antistoff sjekk: 4 til 6 uker etter TP3

[131] Varighet av observasjon: Observasjonsperioden startet fra tidspunktet hvor deltageren underskrev det informative samtykke og sluttet ved det første planlagte post-studie besøket.

Kriterier for evaluering:

[132]

- Farmakokinetikk:

- AVE0010: Området under kurven av plasmakonsentrasjonen av AVE0010 (AUC) som AUC_{last} og AUC, synlig klarering (CL/F), synlig distribusjonsvolum (Vz/F), og terminal halveringstid $t_{1/2\lambda z}$ ble utledet, og toppkonsentrasjonen C_{max} , og tid til C_{max} (T_{max}) ble observert.
- Insulin glargin: Området under kurven av plasmakonsentrasjonen av insulin glargin (AUC) opptil 24 t, AUC_{0-24h} og tid til 50 % av AUC_{0-24h} ble utledet. I tillegg ble C_{max} og tid til C_{max} (T_{max}) observert.

[133] Farmakokinetisk prøvetakingstidspunkt og bioanalytiske metoder:

Farmakokinetiske prøvetakingstidspunkt

[134] T0 definerer injeksjonstidspunktet for studiemedikamentet.

[135] Blod ble tatt for fastsettelsen av AVE0010 plasmakonsentrasjoner ved T0 og T0,25, T0,5, T1, T1,5, T2, T2,5, T3, T4, T5, T6, T8, T12 og T24 t etter injeksjon av studiemedikamentet og for fastsettelsen av insulin glargin plasmakonsentrasjoner ved T0, T0,25, T0,5, T1, T1,5, T2, T4, T6, T8, T10, T12, T14, T16, T18, T20, T22 og T24 t etter injeksjon av studiemedikamentet.

Bioanalytiske metoder

Analytt	AVE0010	Insulin
Matrise	Plasma	Serum
Analyseteknikk	Dobbelt-antistoff sandwich ELISA	Radioimmunoanalyse
Nedre grense for kvantifisering	12 pg/ml	5.02 μ U/ml
		0.18 ng/ml or 30 pmol/l
Analyse spekter	12- 220 pg/m L	5.02 - 150 pU/mL
Analyse volum	100 μ L	300 μ L
Referansem metode	VAA43648CH-IB-02	VAL030/01

Metoder brukt til å fastsette farmakokinetiske variabler

[136] De følgende farmakokinetiske (PK) parameterne ble utregnet ved å bruke ikke-avdelte metoder for AVE000 og insulin glargin plasmakonsentrasjon etter enkeltdose:

Parametere	Medikament/Analytt	Definisjon/utregning
C_{max}	AVE0010/ insulin glargin	Maksimum plasmakonsentrasjon observert
t_{max}	AVE0010/ insulin glargin	Første tid til å nå C_{max}
AUC_{last}	AVE0010	Området under kurven av plasmakonsentrasjon versus tid utregnet ved å bruke trapesmetoden fra tid null til den virkelige tiden, t_{last} (tid som tilsvarer den siste konsentrasjonen over grensen for kvantifisering, C_{last})
AUC_{0-24h}	Insulin glargin	Området under kurven av plasmakonsentrasjon versus tid utregnet ved å bruke trapesmetoden fra tid null til 24 timer etter dosering
AUC	AVE0010	Området under kurven av plasmakonsentrasjon versus tid ekstrapolert til uendelig i henhold til den følgende ligningen:
		$AUC = AUC_{last} + \frac{C_{last}}{\lambda_z}$
CL/F	AVE0010	Synlig total kroppsklarering av et medikament fra plasma utregnet ved å bruke den følgende ligningen:
		$CL/F = \frac{Dose_{EV}}{AUC_{EV}}$
V_z/F	AVE0010	Synlig distribusjonsvolum under den avsluttende (λ_z) fasen kalkulert ved å bruke den følgende ligningen:
		$V_z/F = \frac{CL/F}{\lambda_z}$
$t_{1/2Z}$	AVE0010	Avsluttende halveringstid assosiert med den avsluttende stigningen (λ_z) fastsatt i henhold til den følgende ligningen:
		$t_{1/2Z} = \frac{0.693}{\lambda_z}$
		hvor λ_z er stigningen til regresjonslinjen fra den avsluttende fasen av kurven av plasmakonsentrasjon versus tid, i semilogaritmisk skala. Halveringstid utregnes ved å ta regresjonen på minst tre punkt.

- Farmakodynamikk: For farmakodynamikk (PD) av insulin glargin og lixisenatid gitt separat og simultant, og gitt som forhåndsblendete formuleringer, ble blodglukosekonsentrasjonen og glukose infusjonsraten kontinuerlig målt under klemmeprosedyren.
PD parametere: Området under den kroppsvekt standardiserte glukose infusjonsraten (GIR) innen 24 t ($GIR-AUC_{0-24h}$) og tid til 50 % av den totale $GIR-AUC$ innen 24 t ($T50\%-GIR-AUC_{0-24h}$) ble vurdert.
- Sikkerhet: Uheldige hendelser (AEer) rapportert av deltageren eller notert av etterforskeren; standard hematologi og blodkjemi; urinanalyse; vitale tegn og EKG, anti-AVE0010 antistoffer; toleranse ved injeksjonssted.

Statistiske metoder:

Farmakokinetikk

[137] Farmakokinetiske parametere oppsummeres etter behandling ved å bruke deskriptiv statistikk. Statistiske analyser sammenligner begge testbehandlingene med referansen (R). Supplerende analyser sammenligner de to testbehandlingene.

[138] AVE0010: For log-transformert AUC ble AUC_{last} og C_{max} den relative biologiske tilgjengeligheten mellom testbehandlingene (Styrke A og B) og referansebehandling (separat anvendelse) vurdert ved å bruke en lineær blandet effektmodell. Estimat og 90 % konfidensintervall (CI) for forholdet av geometriske gjennomsnitt mellom test- og referansebehandling ble fremskaffet for AUC, AUC_{last} og C_{max} .

[139] Insulin glargin: For log-transformert AUC_{0-24h} ble den relative biologiske tilgjengeligheten mellom test- og referansebehandling vurdert ved å bruke en lineær blandet effektmodell. Estimat og 90 % CI for forholdet av geometriske gjennomsnitt mellom test- og referansebehandling ble fremskaffet for AUC_{0-24h} . Tider til 50 % av AUC_{0-24h} ($T50\%-AUC_{0-24h}$) ble ikke-parametrisk sammenlignet mellom test- og referansebehandling.

Farmakodynamikk

[140] Statistiske analyser sammenligner begge testbehandlingene med referansen (R). Supplerende analyser sammenligner de 2 testbehandlingene.

[141] For log-transformert $GIR-AUC_{0-24h}$, vurderes forholdene mellom test- (Styrke A og B) og referansebehandling (versus separat anvendelse) ved å bruke en lineær blandet effektmodell. Estimat og 90 % CI for forholdet av geometriske gjennomsnitt

mellom de 2 behandlingene fremskaffes for $GIR-AUC_{0-24h}$. GIR_{max} gikk igjennom tilsvarende analyse men som et supplerende parameter.

[142] Tid til 50 % av $GIR-AUC_{0-24h}$ sammenlignes ikke-parametrisk mellom hver test- og referansebehandling. $GIR-t_{max}$ gikk igjennom tilsvarende analyser men som et supplerende parameter.

Sikkerhet og toleranse

[143] Sikkerhetsanalysen baseres på gjennomgang av de individuelle verdiene (klinisk signifikante abnormaliteter) og deskriptiv statistikk etter behandling.

[144] For AEer tabuleres frekvenser av behandlingsrelaterte uheldige hendelser (TEAEer) klassifisert ved MedDRA system organklasse og foretrukket uttrykk etter behandling.

[145] For vitale tegn og EKG oppsummeres frekvensen av deltagere med abnormaliteter og potensielt klinisk signifikante abnormaliteter (PCSAer) etter behandling.

Oppsummering

[146] Det primære formålet med studien var å vurdere den relative biologiske tilgjengeligheten til lixisenatid og insulin glargin og det sekundære formålet var å sammenligne aktivitetene mellom test- og referansebehandling (T1 versus R, T2 versus R). For å posisjonere funn benyttes ekvivalenskriterier. Konklusjonen om ekvivalens i den formelle forstand krever at CI av forholdet test/referanse er innenfor grensene 0,80 og 1,25. I det følgende brukes uttrykket «sammenlignbar» når akseptkriteriene kun brytes marginalt.

[147] Lixisenatid eksponering, AUC_{last} , total AUC og maksimum konsentrasjon C_{max} , var ekvivalent mellom T2 og R. Eksponering var ikke ekvivalent mellom T1 og R. T1 fremskaffet lavere lixisenatid eksponering sammenlignet med R.

[148] Insulin glargin eksponering, AUC_{0-24h} , var ekvivalent mellom T2 og R og ikke ekvivalent mellom T1 og R. Insulin glargin eksponering var 26 % høyere etter T1 sammenlignet med R. Tid til 50 % av AUC_{0-24h} var omtrent 1 t kortere med T1 sammenlignet med R og T2.

[149] Den glykodynamiske effekten, $GIR-AUC_{0-24h}$, var sammenlignbar mellom T2 og R, og ikke ekvivalent mellom T1 og R. Effekten var 72 % høyere etter T1, sammenlignet med R mens tidene til 50 % av $GIR-AUC_{0-24h}$ ikke indikerte forskjeller mellom T1 og R, og T2 og R.

Tabell 50 – Oversikt – Resultater

Sammenligning vs R	T1	T2
Biologisk tilgjengelighet for lixisenatid (AUC)	↓	=
Biologisk tilgjengelighet for insulin glargin (AUC _{0-24h})	↑	=
Sammenlignbar glykodynamikk (GIR-AUC _{0-24h})	↑	≈

Farmakokinetiske resultater

[150] Lixisenatid eksponering, AUC_{last}, total AUC og maksimum konsentrasjon C_{max}, var ekvivalent mellom T2 og R. Punktestimatene for forholdet T2/R for AUC_{last} var 1,04 (0,95 til 1,14), for AUC 1,04 (0,95 til 1,14), og for C_{max} 0,91 (0,82 til 1,02). Eksponering var ikke ekvivalent mellom T1 og R. T1 fremskaffet lavere lixisenatid eksponering sammenlignet med R.

[151] Insulin glargin eksponering, AUC_{0-24h}, var ekvivalent mellom T2 og R og ikke ekvivalent mellom T1 og R. Punktestimatet for forholdet T2/R for AUC_{0-24h} var 1,02 (0,92 til 1,14). Insulin glargin eksponering var 26 % høyere etter T1 sammenlignet med R. Tid til 50 % av AUC_{0-24h} var omtrent 1 t kortere med T1 sammenlignet med R og T2.

Farmakodynamiske resultater

[152] Den glykodynamiske effekten, GIR-AUC_{0-24h}, var sammenlignbar mellom T2 og R og ikke ekvivalent mellom T1 og R. Punktestimatet for forholdet T2/R var 0,97 (0,74 til 1,27). Effekten var 72 % høyere etter T1, sammenlignet med R mens tidene til 50 % av GIR-AUC_{0-24h} ikke indikerte noen forskjeller mellom T1 og R, og T2 og R.

Sikkerhetsresultater

[153] Hodepine var den mest vanlige AE (1, 3 og 3 deltagere på R, T1 og T2 respektivt), kjent for å være studiespesifikt (klemmeprosedyre).

[154] Medikamentspesifikke AEer var gastrointestinale symptomer (3, 4 og 3 deltagere på R, T1 og T2 respektivt), vanlig for lixisenatid.

[155] Alle behandlingene, R, T1 og T2 ble godt tolerert og vurdert som trygge for studiepopulasjonen.

Konklusjoner

[156] Kombinert medisinerings med insulin glargin og lixisenatid med Styrke A (T1), gitt som en på-stedet blandet formulering av Lantus U100 og en ubuffret versjon av den kliniske utprøvningsformuleringen av lixisenatid, som gir rundt U60 insulin glargin konsentrasjon, resulterer i bedre insulin glargin eksponering og generelt bedre glykodynamiske effekter ved lavere lixisenatid eksponering sammenlignet med insulin glargin og lixisenatid gitt separat og simultant (R) fra Lantus U100 og den for tiden kliniske utprøvningsformuleringen av lixisenatid.

[157] I motsetning, kombinert medisinerings med insulin glargin med Styrke B (T2), gitt som en på-stedet formulering fra en utviklingsversjon av U300 insulin glargin og en ubuffret versjon av den kliniske utprøvningsformuleringen av lixisenatid, som gir en endelig U90 insulin glargin konsentrasjon, oppnår farmakokinetisk ekvivalens og sammenlignbare glykodynamisk effekt (punkttestimat T2/R 0,97) sammenlignet med Lantus og lixisenatid gitt separat men samtidig (R).

[158] Av bemerkning, alle behandlingene, R, T1 og R2 var godt tolerert og vurdert som trygge for studiepopulasjonen.

1. STUDIEDELTAJERE

1.1 DELTAGER TILREGNELIGHET

[159]

Tabell 51 – Oversikt over studiepopulasjon

	Alle (N=26)
Sikkerhetspopulasjon	26
Farmakokinetisk populasjon	26
- lixisenatid	26
- insulin glargin	26
Farmakodynamisk populasjon	25

1.2 STUDIEDISPOSISJON

[160]

Tabell 52 – Oversikt over studiedisposisjon

Status	All
Inkludert	26

Status	All
Randomisert	26
Eksponert	26
Behandlet Periode 1	26
Behandlet Periode 2	25
Behandlet Periode 3	24
Avsluttet behandling	2
Fullførte behandlingsperioden til studien	24
Grunn til behandling/studie avslutning	
Uheldig hendelse	2

1.3 DEMOGRAFI OG BASIS KARAKTERISTIKKER

[161]

Tabell 53 – Oppsummering av demografisk data – Sikkerhetspopulasjon

	Alle
	(N=26)
Kjønn [n (%)]	
Menn	20 (76.9%)
Kvinner	6 (23.1%)
Etnisitet [n (%)]	
Kaukasier / hvit	26 (100%)
Alder (år)	
Antall	26
Gjennomsnitt (SD)	38.1 (11.1)
Median	39.0
	Alle
	(N=26)
Min : Maks	19 : 57
Høyde (cm)	
Antall	26
Gjennomsnitt (SD)	177.2 (8.4)
Median	175.5
Min : Maks	164: 197

	Alle
	(N=26)
Kjønn [n (%)]	
Vekt (kg)	
Antall	26
Gjennomsnitt (SD)	78.75 (9.20)
Median	75.45
Min : Maks	66.2 : 94.8
BMI (kg/m ²)	
Antall	26
Gjennomsnitt (SD)	25.04 (1.95)
Median	25.00
Min : Maks	21.7: 29.9

Bemerkning: Antall tilsvarer antall deltagere som ikke mangler data som brukes i utregningen av prosentandeler.

1.4 DOSERING OG VARIGHET

[162]

Tabell 54 – Oversikt over behandlingseksposering – Sikkerhetspopulasjon

Behandlingsvarighet (i dager)	R (separat) (N=25) n (%)	T1 (blanding A) (N=24) n (%)	T2 (blanding B) (N=26) n (%)
1	25 (100%)	24 (100%)	26 (100%)

n(%)=antall og prosent av deltagerne som har den tilsvarende behandlingsvarigheten. Nevneren er N, antall deltagere som er behandlet innenfor hver gruppe. Behandlingene er doseringer med 20 µg lixisenatid per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.

2 FARMAKOKINETISK EVALUERING

2.1 PLASMAKONSENTRASJONER

2.2.1 Lixisenatid

[163] Gjennomsnittlig (SD) lixisenatid plasmakonsentrasjon-tid profiler for hver behandling vises i Figur 11.

2.2.2 Insulin glargin

[164] Gjennomsnittlig (SD) insulin glargin serumkonsentrasjon-tid profiler for hver behandling vises i Figur 12. For gjennomsnittlig konsentrasjonsutregninger < LLOQ ble verdiene tatt som null.

2.2 FARMAKOKINETISKE PARAMETERE

2.2.1 Lixisenatid

[165] Farmakokinetiske parametere for lixisenatid for hver behandling oppsummeres i tabellen under.

Tabell 55 – Lixisenatid farmakokinetiske parametere

Gjennomsnitt ± SD (Geometrisk gjennomsnitt) [CV%]	Lixisenatid		
	20 µg Lixisenatid R (separat)	20 µg Lixisenatid T1 (blanding A)	20 µg Lixisenatid T2 (blanding B)
N	25	24	26
C _{max} (pg/ml)	137 ± 33.5 (133) [24.3]	104 ± 39.8 (97.6) [38.1]	126 ± 34.2 (122) [27.1]
t _{max} ^a (t)	2.00 (0.50 - 3.00)	2.00 (1.50 - 5.00)	2.50 (1.50 - 4.00)
t _{lag} ^a (t)	0.00 (0.00 - 0.25)	0.25 (0.00 - 0.50)	0.25 (0.00 - 0.50)
t _{1/2z} (t)	2.17 ± 0.41 (2.13) [18.9]	2.36 ± 0.78 (2.27) [32.9]	2.33 ± 0.47 (2.29) [20.4]
AUC _{last} (pg•t/ml)	609 ± 172 (585) [28.3]	486 ± 190 (453) [39.2]	628 ± 180 (604) [28.6]
AUC (pg•t/ml)	685 ± 190 (659) [27.8]	570 ± 250 (527) [43.8]	708 ± 192 (683) [27.1]
a Median (Min - Maks)			

2.2.2 Insulin glargin

[166] Farmakokinetiske parametere for insulin glargin for hver behandling oppsummeres i tabellen under. I henhold til datahåndteringskonvensjoner og begrunnelser i den statistiske analyse planen (SAP), ble konsentrasjonene av insulin glargin satt til null ved t=0 for alle prøvene. Deretter ble < LLOQ konsentrasjonsresultater satt til LLOQ/2, det vil si 2,5 µU/ml for utregning av AUC₀₋₂₄ og andre PK parametere. For utregningen av gjennomsnittlige konsentrasjonsverdier inkludert C_{max} < LLOQ ble konsentrasjonsresultater satt til null.

Tabell 56 – Insulin glargin farmakokinetiske parametere

Gjennomsnitt ± SD (Geometrisk gjennomsnitt) [CV%]	Serum Insulin glargin		
	0.4 U/kg Insulin glargin R (separat)	0.4 U/kg Insulin glargin T1 (blanding A)	0.4 U/kg Insulin glargin T2 (blanding B)
N	23 ^a	24	22 ^b
C _{max} (µU/ml)	15.0 ± 5.76 (14.0) [38.5]	18.6 ± 5.59 (17.7) [30.1]	14.5 ± 5.32 (13.2) [36.6]
t _{max} ^c (t)	12.00 (0.25 - 15.00)	10.00 (2.00-18.00)	11.06 (0.25 - 24.00)
AUC ₀₋₂₄ (µU•t/ml)	253 ± 78.4 (241) [31]	320 ± 95.4 (305) [30]	270 ± 63.6 (261) [24] ^d

^a Profilen til deltager 276001006 and 276001019 ble ekskludert. ^b Profilen til deltager 276001003, 276001005, 276001006, 276001011 ble ekskludert. ^c Median (Min - Maks). ^d n=20, Deltager 276001007 og 276001014 er ikke inkludert i utregningen av oppsummerende statistikk.

Tabell 57 – T_{50%}-AUC_(0-24h) for insulin glargin – Deskriptiv statistikk

	R (separat)	T1 (blanding A)	T2 (blanding B)
T _{50%} -AUC _(0-24h) (h)			
Antall	23	24	20
Gjennomsnitt (SD)	11.860 (0.962)	10.888 (0.693)	11.655 (1.405)
Median	12.100	11.050	11.835
Min : Maks	9.70 : 13.29	9.29 : 11.84	7.95 : 14.15

AUC = Området under kurven av insulin glargin konsentrasjon versus tid. Behandlinger er doseringer på 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt av 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.

2.3 RESULTATER AV STATISTISKE ANALYSER AV FARMAKOKINETISK DATA

2.3.1 Lixisenatid (AVE0010)

[167]

Tabell 58 – Parametriske analyser – Behandlingsforhold (T1/R, T2/R og T2/T1) –
Estimater av behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
C _{max} (pg/ml)	T1 (blanding A) / R (separat)	0.74	(0.64 til 0.84)
	T2 (blanding B) / R (separat)	0.91	(0.82 til 1.02)
	T2 (blanding B) / T1 (blanding A)	1.24	(1.11 til 1.40)
AUC _{last} (pg.t/ml)	T1 (blanding A) / R (separat)	0.78	(0.69 til 0.88)
	T2 (blanding B) / R (separat)	1.04	(0.95 til 1.14)
	T2 (blanding B) / T1 (blanding A)	1.33	(1.18 til 1.49)
AUC (pg.t/ml)	T1 (blanding A) / R (separat)	0.80	(0.71 til 0.91)
	T2 (blanding B) / R (separat)	1.04	(0.95 til 1.14)
	T2 (blanding B) / T1 (blanding A)	1.30	(1.15 til 1.47)

Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid. PK parametere er for lixisenatid (AVE0010).

2.3.2 Insulin glargin

[168]

Tabell 59 – Parametriske analyser – Behandlingsforhold (T1/R, T2/R og T2/T1) –
Estimater av behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
AUC _(0-24h) (µU.t/ml)	T1 (blanding A) / R (separat)	1.26	(1.14 til 1.40)
	T2 (blanding B) / R (separat)	1.02	(0.92 til 1.14)
	T2 (blanding B) / T1 (blanding A)	0.81	(0.71 til 0.92)

Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid. PK parametere er for insulin glargin.			

Tabell 60 – Ikke-parametriske analyser – Behandlingsforskjeller (T1-R, T2-R og T2-T1) – $T_{50\%}$ - $AUC_{(0-24h)}$ [timer] – Estimat av behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punkttestimat	90% konfidensintervall
T1 vs. R	-0.9	(-1.2; -0.5)
T2 vs. R	-0.2	(-0.7; 0.3)
T2 vs. T1	0.9	(0.4; 1.3)

Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid. PK parametere er for insulin glargin.

3. FARMAKODYNAMISK EVALUERING

3.1 HOVEDANALYSE – BESKRIVENDE STATISTIKK OG PLOTT

[169] Tidsforløpet til glukose infusjonsraten er plottet i Figurene 13 – 15

Tabell 61 – Beskrivende statistikk av GIR- $AUC_{(0-24h)}$ (mg/kg)

	R (separat)	T1 (blanding A)	T2 (blanding B)
GIR- $AUC_{(0-24h)}$ (mg/kg)			
Antall	24	24	23
Geometrisk gjennomsnitt	996.73	1484.32	1019.57
CV%	65.975	57.184	68.507
Gjennomsnitt (SD)	1405.65 (927.38)	1766.68 (1010.26)	1465.37 (1003.88)
Median	1358.85	1537.50	1408.00
Min : Maks	81.4 : 3332.5	234.6 : 4801.6	12.9 : 3767.6

GIR = kroppsvekt standardisert glukose infusjonsrate. Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.

Tabell 62 – Beskrivende statistikk av tid (t) til 50 % av GIR-AUC_(0-24h)

	R (separat)	T1 (blanding A)	T2 (blanding B)
T _{50%-GIR-AUC} (0-24) (t)			
Antall	24	24	23
Gjennomsnitt (SD)	9.412 (2.968)	9.661 (1.987)	10.566 (3.016)
Median	10.235	9.850	10.780
Min : Maks	1.77 : 12.60	4.02 : 14.75	4.70 : 18.47

GIR = kroppsvekt standardisert glukose infusjonsrate. Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.

Tabell 63 – Beskrivende statistikk av GIR_{max} (mg/kg/min)

	R (separat)	T1 (blanding A)	T2 (blanding B)
GIR _{max} (mg/kg/min)			
Antall	24	24	23
Geometrisk gjennomsnitt	2.331	2.827	2.337
CV%	44.6792	43.5224	49.1224
Gjennomsnitt (SD)	2.588 (1.156)	3.070 (1.336)	2.706 (1.329)
Median	2.415	2.930	2.560
Min : Maks	0.68 : 5.10	1.07 : 7.73	0.24 : 5.84

GIR = kroppsvekt standardisert glukose infusjonsrate. GIR_{max} og GIR-t_{max} er basert på utjevne GIR profiler. Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.

Tabell 64 – Beskrivende statistikk av Tid til GIR_{max} (t)

	R (separate)	T1 (mix A)	T2 (mix B)
GIR-t _{max} (t)			
Antall	24	24	23
Gjennomsnitt (SD)	7.372 (5.427)	9.654 (5.172)	10.938 (7.130)
Median	6.940	10.130	11.820
Min : Maks	0.75 : 24.00	0.75 : 22.13	0.00 : 24.00

GIR = kroppsvekt standardisert glukose infusjonsrate. GIR_{max} og GIR-t_{max} er basert på utjevne GIR profiler. Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin

	R (separate)	T1 (mix A)	T2 (mix B)
glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.			

3.2 HOVEDANALYSE – KOMPARATIVE ANALYSER

[170]

Tabell 65 – Parametriske analyser – Behandlingsforhold (T1/R, T2/R og T2/T1) – Estimer av behandlingsforhold med 90 % konfidensintervall*

Parameter	Sammenligning	Estimat	90% CI
GIR-AUC _(0-24h) (mg/kg)	T1 (blanding A) / R (separat)	1.72	(1.33 til 2.22)
	T2 (blanding B) / R (separat)	0.97	(0.74 til 1.27)
	T2 (blanding B) / T1 (blanding A)	0.56	(0.42 til 0.76)
GIR _{max} (mg/kg/min)	T1 (blanding A) / R (separat)	1.28	(1.15 til 1.43)
	T2 (blanding B) / R (separat)	0.98	(0.83 til 1.17)
	T2 (blanding B) / T1 (blanding A)	0.77	(0.67 til 0.89)

Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid. GIR_{max} og GIR-t_{max} er basert på utjevne GIR profiler.

*GIR_{max} og GIR-T_{max} er sekundære endepunkt

Tabell 66 – Ikke-parametriske analyser – Behandlingsforskjeller (T1-R, T2-R og T2-T1) – T_{50%}-GIR-AUC_(0-24h) [timer] – estimat av behandlingsforskjeller

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punkttestimat	90% konfidensintervall
T1 vs. R	-0.5	(-1.2; 0.9)
T2 vs. R	0.2	(-0.3; 2.0)
T2 vs. T1	1.0	(-0.1 ; 1.8)

Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punkttestimat	90% konfidensintervall
lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.		

Tabell 67 – Ikke-parametriske analyser – Behandlingsforskjeller (T1-R, T2-R og T2-T1) – GIR-tmax [timer] – Estimat av behandlingsforskjeller*

Nøyaktig Hodges-Lehmann		
Sammenligning	Punkttestimat	90% konfidensintervall
T1 vs. R	2.2	(-0.7 ; 4.8)
T2 vs. R	3.3	(0.1 ; 7.2)
T2 vs. T1	0.8	(-1.9 ; 4.3)
Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid. GIR_{max} og $GIR-t_{max}$ er basert på utjevne GIR profiler. * GIR_{max} og $GiR-T_{max}$ er sekundære endepunkt		

4. SIKKERHETSEVALUERING

4.1 BEHANDLINGSRELATERTE UHELDIGE HENDELSER

[171] Totalt inntraff 26 uheldige hendelser (AEer) hos 12 deltagere.

[172] De fleste AEene var relaterte til det gastrointestinale systemet (15 tilfeller hos 8 deltagere) med mild til moderat kvalme som den mest hyppige hendelsen (9 tilfeller hos 6 deltagere). Begynnelsen på kvalmen var mellom omtrent 1 t og 6 t etter administrasjon av studiemedikamentet. I alle tilfeller forsvant symptomene fullstendig innen 7 t uten noen spesiell behandling. Forekomst av kvalme var ikke tilsynelatende forskjellig mellom behandlingene.

[173] Tre tilfeller av oppkast ble rapportert hos 2 deltagere. Andre gastrointestinale hendelser var enkelttilfeller av abdominal ubehag, halsbrann eller diaré.

[174] Åtte tilfeller av mild eller moderat hodepine inntraff hos 4 deltagere som er et vanlig funn i klemmestudier uten hensyn til medikamentet som brukes.

[175] I henhold til (evaluering etter behandling) var hodepine den mest vanlige AE (1, 3 og 3 deltagere på R, T1 og T2 respektivt), kjent for å være studiespesifikt (klemmeprosedyre). Medikamentspesifikke AE var gastrointestinale symptomer (3, 4 og 3 deltagere på R, T1 og T2 respektivt), vanlig for lixisenatid.

[176] Alle behandlingene, R, T1 og T2 ble godt tolerert og vurdert som trygge for studiepopulasjonen.

Tabell 68 – Oversikt over behandlingsrelaterte uheldige hendelser (TEAEer) – Sikkerhetspopulasjon

	R (separat) (N=25) n (%)	T1 (blanding A) (N=24) n (%)	T2 (blanding B) (N=26) n (%)
Enhver TEAE	4 (16.0%)	8 (33.3%)	5 (19.2%)
Enhver alvorlig TEAE	0	0	0
Enhver seriøs TEAE	0	0	0
Enhver TEAE som fører til permanent avslutning av behandling	0	0	2 (7.7%)

TEAE = Behandlingsrelatert uheldig hendelse (Treatment Emergent Adverse Event). N = Antall eksponerte deltagere, n(%) = Antall og % av deltagere med minst én TEAE. En uheldig hendelse er betraktet som behandlingsrelatert hvis den inntraff fra tidspunktet ved administrasjon av utprøvningsproduktet (IP, Investigational product) innen perioden opptil 72 timer senere. Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.

Tabell 69 – Antall (%) av deltagere med TEAE etter system organklasser og foretrukket uttrykk – Sikkerhetspopulasjon

Primær system organklasse	R (separat) (N=25)	T1 (blanding A) (N=24)	T2 (blanding B) (N=26)
Foretrukket uttrykk	n (%)	n (%)	n (%)
Enhver klasse	4 (16.0%)	8 (33.3%)	5 (19.2%)
Nervesystem tilstander	1 (4.0%)	3 (12.5%)	3(11.5%)
Hodepine	1 (4.0%)	3 (12.5%)	3(11.5%)
Gastrointestinale tilstander	3 (12.0%)	4 (16.7%)	3 (11.5%)
Kvalme	2 (8.0%)	3 (12.5%)	2 (7.7%)
Oppkast	0	2 (8.3%)	1 (3.8%)
Dyspepsi	0	0	1 (3.8%)
Abdominal ubehag	1 (4.0%)	0	0
Diaré	1 (4.0%)	0	0
Generelle tilstander og tilstander ved administrasjonsstedet	0	1 (4.2%)	1 (3.8%)
Flebit ved injeksjonsstedet	0	0	1 (3.8%)
Erytem ved injeksjonsstedet	0	1 (4.2%)	0

TEAE = Behandlingsrelatert uheldig hendelse. N = Antall eksponerte deltagere, n(%)

Primær system organklasse	R (separat) (N=25)	T1 (blanding A) (N=24)	T2 (blanding B) (N=26)
Foretrukket uttrykk	n (%)	n (%)	n (%)
= Antall og % av deltagere med minst én TEAE. En uheldig hendelse er betraktet som behandlingsrelatert hvis den inntraff fra tidspunktet ved administrasjon av utprøvningsproduktet (IP, Investigational product) innen perioden opptil 72 timer senere. Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid. MedDRA versjon: 12.0			

4.2 ALVORLIGE UHELDIGE HENDELSER

[177] Det var ingen alvorlige TEAEer.

4.3 AVSLUTNING PÅ GRUNN AV UHELDIGE HENDELSER

[178] Deltager 276001011 avsluttet på grunn av kvalme og hodepine under periode 1. Hos deltager 276001012 inntraff et flebit på den nedre venstre armen (v. cephalica) etter den andre utprøvningsperioden som krevde antibiotika behandling og førte til ekskludering etter etterforskerens avgjørelse. For begge deltagere ble ytterligere én deltager rekruttert.

4.4 LOKAL TOLERANSE VED INJEKSJONSSTEDET

[179] Lokale reaksjoner ved injeksjonsstedet ble observert i 4 av 75 doseringshendelser med totalt 100 injeksjoner. Under TP2 for deltager 276001003 inntraff et moderat erytem med en diameter på 4 cm ved injeksjonsstedet 15 min etter administrasjon av utprøvningsproduktet styrke A (T1) (global irritasjonsscore 2). Dette funnet var fullstendig løst etter 160 min post-dosering. Dette tilfellet ble rapportert som en AE.

[180] I utprøvningsperiode 1 (for deltager 276001007, 276001008 og 276001009), et så vidt synlig erytem (global irritasjonsscore på 0,5) ble oppdaget 15 min etter administrasjon av studiemedikamentet som ble fullstendig løst etter 1 t post-dosering. Disse funnene ble ikke vurdert som klinisk relevante og ikke som en AE i henhold til definisjonene i den kliniske studieprotokollen.

Tabell 70 – Frekvenstabell for global irritasjonsscore og smerte –
Sikkerhetspopulasjon

	R (separat) (N=25) n (%)	T1 (blanding A) (N=24) n (%)	T2 (blanding B) (N=26) n (%)
Global irritasjonsscore ¹			
Ingen	24 (96.0%)	22 (91.7%)	25 (96.2%)
Nesten ingen	1 (4.0%)	1 (4.2%)	1 (3.8%)
Moderat	0	1 (4.2%)	0
Spontan smerte			
Ingen	25 (100%)	24 (100%)	26 (100%)

n (%) = antall og % av deltagere med maksimumsscore. Maksimumscore per deltager og behandling analyseres samt smerte når som helst per deltager og behandlings. Nevneren er N, antallet deltagere behandling innen hver gruppe. ¹ Ingen = Ingen reaksjon; Nesten ingen = Nesten ikke synlig erytem; Mild = lite erytem med eller uten lite ødem; Moderat = moderat erytem, ødem, med eller uten papel; Intens = markert erytem, ødem, hardhet, med eller uten papel; Alvorlig = intens erytem med ødem, blærer eller blemmer. Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.

4.5 ANDRE SIKKERHETSPARAMETERE

[181]

Tabell 71 – Antall deltagere med på-behandlings abnormaliteter (PCSA) i EKG parametere – Sikkerhetspopulasjon

	Deltagere med minst én PCSA (På behandling)/ Evaluerbare deltagere ^a		
Elektrokardiogram (PCSA definisjon)	R (separat) (N=25) ^b	T1 (blanding A) (N=24) ^b	T2 (blanding B) (N=26) ^b
HR ≤40 bpm & decr. ≥20 bpm versus B	0/25	0/24	0/26
HR ≥100 bpm & incr. ≥20 bpm versus B	1/25	0/24	0/26
PR ≥220 ms	0/25	2/24	1/26
QRS ≥120 ms	0/25	0/24	0/26
431 ≤QTc ≤450 (Menn) or 451 ≤QTc ≤470 (Kvinner)	14/25	10/24	9/26
QTc > 450 (Menn) or QTc > 470 (Kvinner)	2/25	5/24	4/26

	Deltagere med minst én PCSA (På behandling)/ Evaluerbare deltagere ^a		
Elektrokardiogram (PCSA definisjon)	R (separat) (N=25) ^b	T1 (blanding A) (N=24) ^b	T2 (blanding B) (N=26) ^b
QTc ≥500	0/25	0/24	0/26
30 ≤delta QTc ≤60 ms	2/25	4/24	3/26
Delta QTc > 60 ms	0/25	1/24	0/26
<p>PCSA = Potensielt klinisk signifikante abnormaliteter (Potentially Clinically Significant Abnormality). ^a Antall deltagere som kan evalueres for et gitt parameter. ^b Totalt antall deltagere eksponert til studiemedikamenter (dvs. alle deltagere som tok minst én dose av studiemedikament). En PCSA er vurdert som på-behandling hvis den inntraff fra tidspunktet ved administrasjon av utprøvningsproduktet (IP) innen perioden opptil 72 timer senere. Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.</p>			

[182] Det store antallet deltagere med QTc forlenging med hvilken som helst behandling kan forklares ved varigheten av den euglykemiske klemmen hvor deltagerne er liggende uten fysisk aktivitet. Dette er ikke uvanlig mws forlengede klemmer.

Tabell 72 – Antall deltagere med på-behandling abnormaliteter (PCSA) i vitale tegn parametere – Sikkerhetspopulasjon

	Deltagere med minst én PCSA (på behandling) / Evaluerbare deltagere ^a		
Vitale tegn (PCSA definisjon)	R (separat) (N=25) ^b	T1 (blanding A) (N=24) ^b	T2 (blanding B) (N=26) ^b
HR ≤ 40 bpm & decr. ≥ 20 bpm versus B	0/25	0/24	0/26
HR ≥ 100 bpm & incr. ≥ 20 bpm versus B	0/25	0/24	0/26
SBP ≤ 95 mmHg & decr. ≥ 20 mmHg versus B	0/25	0/24	0/26
SBP ≥ 140 mmHg & incr. ^a 20 mmHg versus B	2/25	2/24	1/26
DBP ≤ 45 mmHg & decr. ≥ 10 mmHg versus B	0/25	0/24	0/26
DBP ≥ 90 mmHg & incr. ≥ 10 mmHg versus B	1/25	1/24	0/26
St - Su SBP ≤ -20 mmHg	0/25	0/24	1/26

	Deltagere med minst én PCSA (på behandling) / Evaluerbare deltagere ^a		
Vitale tegn (PCSA definisjon)	R (separat) (N=25) ^b	T1 (blanding A) (N=24) ^b	T2 (blanding B) (N=26) ^b
St - Su DBP ≤ -10 mmHg	0/25	0/24	1/26
PCSA = Potensielt klinisk signifikante abnormaliteter. ^a Antall deltagere som kan evalueres for et gitt parameter. ^b Totalt antall deltagere eksponert til studiemedikamenter (dvs. alle deltagere som tok minst én dose av studiemedikament). En PCSA er vurdert som på-behandling hvis den inntraff fra tidspunktet ved administrasjon av utprøvningsproduktet (IP) innen perioden opptil 72 timer senere. Behandlinger er dosering av 20 µg lixisenatid og per kg kroppsvekt med 0,4 U/kg insulin glargin. R betegner separate injeksjoner av insulin glargin (U100) og lixisenatid. T1 (blanding A) og T2 (blanding B) betegner på-stedet blandinger av insulin glargin (U100 og U300 respektivt) med lixisenatid.			

Tabell 73 – Skifftabell for Resultater av Anti-lixisenatid antistoff testing – opptil første post-studie besøk

		Alle	
		(N = 26) ^a	
Basis	pos. ^b	neg. ^b	mis. ^b
Positiv	0/0	0/0	0/0
Negativ	0/26	24/26	2/26
Manglende	0/0	0/0	0/0
^a Totalt antall deltagere eksponert til studiemedikament (dvs. alle deltagere som tok minst én dose av studiemedikament). ^b Etter basis (manglende data for minst ett studiebesøk). pos. = minst ett positivt resultat; neg. = alle resultatene negative; mis. = manglende data			

EKSEMPEL 3 (Referanse)

[183] En randomisert, overkrysning, åpen, euglykemisk klemmestudie om den relative biologiske tilgjengeligheten og aktiviteten til 0,6 U/kg insulin glargin og 20 µg lixisenatid, gitt som på-stedet blandinger sammenlignet med separate simultane injeksjoner hos deltagere med diabetes mellitus type 1.

OPPSUMMERING AV KLINISK FORSØK

FORBINDELSE:

[184] Lixisenatid/ Insulin

Glargin

[185]

TITTEL	En randomisert, overkrysning, åpen, euglykemisk klemmestudie om den relative biologiske tilgjengeligheten og aktiviteten til 0,6 U/kg insulin glargin og 20 µg lixisenatid, gitt som på-stedet blandinger sammenlignet med separate simultane injeksjoner hos deltagere med diabetes mellitus type 1
STUDIEFORMÅL	Primært formål:
	<ul style="list-style-type: none"> • å vurdere den relative biologiske tilgjengeligheten av en enkelt dose med insulin glargin og lixisenatid gitt subkutant som på-stedet blandinger vs. separate og simultane injeksjoner av hvert medikament
	Sekundære formål:
	<ul style="list-style-type: none"> • å sammenligne aktiviteten av en enkelt dose med insulin glargin og lixisenatid gitt subkutant som på-stedet blandinger vs. separate og simultane injeksjoner av hvert medikament.
	<ul style="list-style-type: none"> • å vurdere sikkerheten og toleransen av insulin glargin og lixisenatid gitt subkutant som på-stedet blanding.
STUDIEDESIGN	Fase I, enkelt-senter, ublindet, randomisert, overkrysning (2 behandlinger, 2 behandlingsperioder og 2 sekvenser), aktiv kontroll, enkeltdose av lixisenatid og insulin glargin med en utvaskingsvarighet mellom behandlingsperiodene (5-18 dager, fortrinnsvis 7 dager)
STUDIEPOPULASJON	
Viktigste seleksjonskriterier:	Mannlige og kvinnelige deltagere, med alder på 18 til 65 år, med type 1 diabetes mellitus
Totalt antall forventede deltagere:	22 deltagere skal innrulleres for å ha 18 deltagere for den endelige PK evalueringen
Forventet antall steder:	1
UTPRØVNINGSPRODUKT(ER)	Insulin glargin (Lantus [®]) og lixisenatid (AVE0010)
Formulering(er):	<ul style="list-style-type: none"> • Lantus U100 løsning for injeksjon (kommersielt tilgjengelig, kjøpt gjennom CRO)

	<ul style="list-style-type: none"> • Lixisenatid (100 µg/ml) løsning for injeksjon (fremskaffet av Sanofi-Aventis)
	<ul style="list-style-type: none"> • Løsning for injeksjon klargjort på-stedet (av CRO) blanding:
	<ul style="list-style-type: none"> - et fast volum av insulin glargin/lixisenatid forhåndsblending løsning for injeksjon (800 µg/mL lixisenatid i Lantus U100; fremskaffet av Sanofi-Aventis)
	<ul style="list-style-type: none"> - uttynnet med et varierende volum av Lantus U100 (kommersielt tilgjengelig, kjøpt gjennom CRO) avhengig av deltagerens kroppsvekt.
Administreringsvei(er): Dose regime/varighet:	Subkutan administrasjon inn i et periumbilikalt sted på abdomen T (Test): Enkeltdose injeksjon av en på-stedet blanding av Lantus U100 og lixisenatid (800 µg/ml i Lantus U100) i ett periumbilikalt sted under fastende forhold, endelig volum av på-stedet blanding og lixisenatid er fremskaffet i Tabell 2.
	R (Referanse): Enkeltdose, separat simultane injeksjoner av Lantus U100 og lixisenatid (100 µg/mL) på motsatte peri-umbilikale steder innen 1 min under fastende forhold
	T (Test)
	Lixisenatid 20 µg
	insulin glargin 0.6 U/kg
	På-stedet blandet lixisenatid og insulin glargin
	(25 µl av forhåndsblendet [800 µg/mL lixisenatid i Lantus U100] + kroppsvektjustert volum av Lantus U100)
	R (Referanse)
	Lixisenatid 20 µg (klinisk formulering), 100 µg/mL for injeksjon
	Lantus U100 0.6 U/kg, 100 U/mL for injeksjon
PRIMÆR(E) ENDEPUNKT OG VIKTIGE SEKUNDÆR(E) ENDEPUNKT	Primære endepunkt
	Området under kurven av lixisenatid plasmakonsentrasjonen LIX-AUC _{last} og toppkonsentrasjonen LIX-C _{max}
	Området under kurven av insulin glargin konsentrasjon opp til 24 t (INS-AUC ₀₋₂₄), tid til 50% av AUC ₀₋₂₄ (T50% AUC ₀₋₂₄)
	Viktige sekundære endepunkt

	AUC og Tid til C_{max} (T_{max}) for lixisenatid
	Området under kurven av kroppsvektstandardisert glukose infusjonsrate (GIR) innen 24 t ($GIR-AUC_{0-24}$) og tiden til 50 % av $GIR-AUC$ innen 24 t ($T_{50\%}-GIR-AUC_{0-24}$)
	Maksimal utjevnet kroppsvektstandardisert glukose infusjonsrate GIR_{max} , og tid til GIR_{max} ($GIR-T_{max}$)
	Sikkerhet og toleranse
EVALUERINGSTIMEPLAN	Ett screeningbesøk (Dag -28 til Day -3), 2 behandlingsbesøk (forsøksperioder 1 and 2, Dag 1 til Dag 2), og ett studieslutt besøk (EOS) (én dag mellom Dag 5 og Dag 9 etter siste dosering) med endelig vurdering av sikkerhetsparametere, og post-studie antistoff-sjekk ved uke 4-6.
	Euglykemisk klemmeoppsett for 24 timer etter dosering i forsøksperioder 1 og 2 (internt, dosering).
	Blod skal tas for fastsettelsen av lixisenatid plasmakonsentrasjon på Dagene 1 – 2 i begge behandlingsperioder.
	Blod skal tas for fastsettelsen av insulin glargin serumkonsentrasjoner på Dagene 1 – 2 i begge behandlingsperioder
	Blodglukose vil kontinuerlig overvåkes i 24 timer etter IP administrasjon (omtrent 28 t inkludert pre-doserings klemmetid).
	Anti-lixisenatid antistoff-sjekk: Ved screening (hvis nødvendig), før hver dosering, 4 til 6 uker etter siste dosering og i tillegg 3 til 6 måneder etter post-studie besøket i tilfellet ved positivt resultat.
STATISTISKE HENSYN	Farmakokinetikk:
	PK parametere vil oppsummeres etter behandling ved å bruke deskriptiv statistikk.
	Statistiske analyser vil sammenligne testbehandling (T) med referansebehandling (R).
	Lixisenatid: For log-transformert AUC, AUC_{last} og C_{max} vil den relative biologiske tilgjengeligheten mellom testbehandlingen (T, på-stedet blanding) og referansebehandling (R, separate injeksjoner) vurderes ved å bruke en

	<p>lineær blandet effektmodell. Estimat og 90 % konfidensintervall (CI) for forholdet av geometriske gjennomsnitt mellom test- og referansebehandling vil fremskaffes for AUC, AUC_{last} og C_{max}.</p>
	<p>Insulin glargin: For log-transformert AUC_{0-24} vil den relative biologiske tilgjengeligheten mellom testbehandlingen (T, på-stedet blanding) og referansebehandling (R, separate injeksjoner) vurderes ved å bruke en lineær blandet effektmodell. Estimat og 90 % konfidensintervall (CI) for forholdet av geometriske gjennomsnitt mellom test- og referansebehandling vil fremskaffes for AUC_{0-24}. Tid til 50% av AUC_{0-24} ($T_{50\%}-AUC_{0-24}$) vil ikke-parametrisk sammenlignes mellom test- og referansebehandling.</p>
	<p>Farmakodynamikk:</p>
	<p>PD parametere vil oppsummeres etter behandling ved å bruke deskriptiv statistikk.</p>
	<p>Statistisk analyse vil sammenligne testbehandling (T) med referansen (R). For log-transformert GIR-AUC_{0-24}, vil forholdene mellom test- (T) og referansebehandling (R) vurderes ved å bruke en lineær effektsmodell. Estimat og 90 % konfidensintervall (CI) for forholdet av geometriske gjennomsnitt mellom test- og referansebehandling vil fremskaffes for GIR-AUC_{0-24}. GIR_{max} vil gå igjennom en tilsvarende analyse selv om det er et supplerende parameter. Tider til 50 % av AUC_{0-24} vil ikke-parametrisk sammenlignes mellom test- (T) og referansebehandling (R). $GIR-T_{max}$ vil gå igjennom en tilsvarende analyse selv om det er et supplerende parameter.</p>
	<p>Sikkerhet og toleranse: Sikkerhetsanalysen vil baseres på gjennomgang av individuelle verdier (klinisk signifikante abnormaliteter) og deskriptiv statistikk etter behandling.</p>
	<p>For uheldige hendelser vil frekvensen av behandlingsrelaterte uheldige hendelser (TEAE) klassifisert etter MedDRA system organklasser og foretrukket uttrykk tabuleres etter behandling. Alle uheldige hendelser vil listes opp. For vitale tegn og EKG vil frekvensen av deltagere med abnormaliteter og potensielt klinisk signifikante abnormaliteter (PCSA)</p>

	oppsummeres etter behandling.
	Frekvens for tegn på lokal intoleranse vil analyseres per behandling.
VARIGHET AV STUDIEPERIODE (se Figur 16) (per Deltager)	Total studievarighet for én deltager: omtrent 1 måned (opptil 7 måneder)
	Varighet for hver av delene av studien for én deltager:
	Screening: 3 til 28 dager (D-28 til D-3)
	Periode 1: 2 dager (1 overnatting)
	Utvasking: 5 - 18 dager (fortrinnsvis 7 dager mellom etterfølgende doseringer)
	Periode 2: 2 dager (1 overnatting)
	Studieslutt besøk: 1 dag mellom D5 og D9 av forsøksperiode 2
	Post-studie besøk (for anti-lixisenatid antistoffsjekk): 4 til 6 uker etter siste dosering
Oppfølgingsbesøk (for anti-lixisenatid antistoffsjekk): 3-6 måneder etter PSV, hvis nødvendig.	

1. PROSESSDIAGRAMMER

1.1 STUDIEPROSESSDIAGRAM (SCREENING TIL POST-STUDIE BESØK)

[186]

Fase forsøksperiode (TP)	Screening	Behandlingsperiode TP1		Utvasking 5-18 dager, fortrinnsvis 7 dager mellom etterfølgende doseringer	Behandlingsperiode TP2		Studie- slutt besøk	Post- studie besøk
		D-28 to D-3 (I)	D-2/D-1		D1 to D2	D-2/ D-1		
Dager	D-28 to D-3 (I)	D-2/D-1	D1 to D2	Utvasking 5-18 dager, fortrinnsvis 7 dager mellom etterfølgende doseringer	D-2/ D-1	D1 to D2	D5 til D9 etter TP2	4-6 uker etter D2 av TP2
Informativt samtykke	X							
Institusjonalisering			X			X		

Fase forsøksperiode (TP)	Screening	Behandlingsperiode TP1		Utvasking 5-18 dager, fortrinnsvis 7 dager mellom etterfølgende doseringer	Behandlingsperiode TP2		Studie-slutt besøk	Post - studie besøk
Dager	D-28 to D-3 (I)	D-2/D-1	D1 to D2		D-2/D-1	D1 to D2	D5 til D9 etter TP2	4-6 uker etter D2 av TP2
Utskrivning			D2 kl. 14:00			D2 kl. 14:00		
Inklusjons/eksklusjons kriterier	X		X (a)			(a)		
Tidligere/ Medvirkende medisinering	< _____ >							
Medisinsk/kirurgisk historie	X							
Fysisk undersøkelse	X		X			X	X	
Høyde	X							
Kroppsvekt	X		X			X	X	
Blodprøver for arkivering			X (D1)					
Serologier	X							
Narkotika urin screen (b)	X		X			X		
Alkohol blåsetest	X		X			X		
Forandring i basal insulin (i)		X	X		X	X		
Randomisering			X					
Administrasjon av utprøvningsprodukt			X			X		
SIKKERHET								
Blodtrykk/ hjerterykte (c)	X		X			X	X	

Fase forsøksperiode (TP)	Screening	Behandlingsperiode TP1		Utvasking 5-18 dager, fortrinnsvis 7 dager mellom etterfølgende doseringer	Behandlingsperiode TP2		Studie-slutt besøk	Post - studie besøk
Dager	D-28 to D-3 (l)	D-2/D-1	D1 to D2		D-2/D-1	D1 to D2	D5 til D9 etter TP2	4-6 uker etter D2 av TP2
Kroppstemperatur (d)	X		X			X	X	
EKG overvåkning			X			X		
12-kanals ECG (e)	X		X			X	X	
Blod laboratorium undersøkelse (f,m)	X		X			X	X	
Urin analyse (g)	X		X			X	X	
Lokal toleranse			X			X		
AE/SAE oppsamling	< _____ >							
FARMAKOKINETIKK								
Blodprøver for lixisenatid			X			X		
insulin glargin			X			X		
anti lixisenatid antistoff	PEY00 (j)		PE00 (h)			PE01 (h)		PE02 (k)
FARMAKODYNAMIKK - KLEMMEDYRER								
Glukose infusjon på forespørsel (klemme)			X			X		
Blodglukose overvåkning			X			X		
Fase forsøksperiode (TP)	Screening	Behandlingsperiode TP1		Utvasking 5-18 dager, fortrinnsvis 7 dager mellom etterfølgende doseringer	Behandlingsperiode TP2		Studie-slutt besøk	Post - studie besøk

Fase forsøksperiode (TP)	Screening	Behandlingsperiode TP1		Utvasking 5-18 dager, fortrinnsvis 7 dager mellom etterfølgende doseringer	Behandlingsperiode TP2		Studie-slutt besøk	Post-studie besøk
Dager	D-28 to D-3 (I)	D-2/D-1	D1 to D2		D-2/D-1	D1 to D2	D5 til D9 etter TP2	4-6 uker etter D2 av TP2
				s 7 dager mellom etterfølgende doseringer				besøk
Days	D-28 to D-3 (I)	D-2/D-1	D1 to D2		D-2/D-1	D1 to D2	D5 til D9 etter TP2	4-6 uker etter D2 av TP2

a periode 1 D1 inklusjon, Periode 2 kun for å sjekke fravær av infeksjoner og etterfølging av studierestriksjoner

b Narkotika urin screen: amfetaminer/metamfetaminer, barbiturater, benzodiazepiner, cannabinoider, kokain, opiater

c Vital tegn (hjerterytme, respirasjonsfrekvens og blodtrykk, målt etter 10 min i liggende hvilende posisjon, og etter 3 min i stående posisjon [unntatt når tilkoblet til Biostor])

d Kroppstemperatur vil måles via øret

e 12 kanals EKG vil oppsamles etter minst 10 min i liggende posisjon. Automatisk avlesning vil utføres.

f Hematologi: Hemoglobin, HbA1c (screening, D1 TP1 og EOS), Hematokritt, antall røde blodceller, antall hvite blodceller med forskjell (neutrofiler, lymfocytter, monocytter, basofiler, eosinofiler), blodplater, INR og aPTT; Serum kjemi: Natrium, Klorid, bikarbonat, kalsium, glukose, albumin, totalt protein, totalt kolesterol, triglyserider, kreatinin, BUN, AST (SGOT), ALT (SGPT), gamma-glutamyl transferase (GGT); Alkalin fosfatase (ALP), laktat dehydrogenase (LDH), total og konjugert bilirubin, CPK, amylase, lipase; C-peptid; HIV, hepatitt B og C ved screening

g *Urin analyse*: proteiner, glukose, blod, ketonlegemer, pH

h Antistoff fastsettelse i hver Behandlingsperiode for dosering

i Deltagere på en langtidsvirkende basal insulin forandrer til korttidsvirkende insulin ikke senere enn 48 timer før dosering. Deltagere på NPH eller andre intermediære insulin forandrer til korttidsvirkende insulin ikke senere enn 24 timer før dosering. Deltagere gjenopptar normal pre-studie insulin medisinerings etter utskrivning på D2 TP1/TP2

j kun for deltagere som mottok en GLP-1 agonist før (f.eks. exenatid, lixisenatid)

k hvis positiv for anti-lixisenatid antistoffer, vil oppfølgingsprøver tas innenfor en 3 til 6 måneds periode etter post-studie besøket

l For deltagere som har mottatt GLP-1 agonist behandling før, burde screening-

Fase forsøksperiode (TP)	Screening	Behandlingsperiode TP1		Utvasking 5-18 dager, fortrinnsvis 7 dager mellom etterfølgende doseringer	Behandlingsperiode TP2		Studie-slutt besøk	Post-studie besøk
Dager	D-28 to D-3 (I)	D-2/D-1	D1 to D2		D-2/D-1	D1 to D2	D5 til D9 etter TP2	4-6 uker etter D2 av TP2
<p>besøket ikke være senere enn 7 dager før inklusjon (D1/TP1) på grunn av tiden som trengs for å utføre testen for antistoffer</p> <p><i>m</i> hvis kvinne: plasma-β-HCG ved screening, ved TP1 og TP2 kun urin β-HCG ; plasma-FSH/estradiol hvis i postmenopause under 2 år og kun ved screening</p>								

2. Liste over forkortelser

[187]

°C	Grader Celsius
AE	Uheldig hendelse (Adverse Event)
AEPM	Uheldige hendelser med forhåndsbestemt overvåkning
ALT	Alanin aminotransferase
ARAC	Allergisk reaksjon vurderingskomité
ARF	Akutt nyresvikt
AST	Aspartat aminotransferase
AUC	Område under kurven (Area under the curve)
β-HCG	β-Human koriongonadotropin
BID	bis in die (to ganger daglig)
BMI	Kroppsmasseindeks
BP	Blodtrykk
bpm	Slag i minuttet (beats per minute)
CPK	Kreatin fosfokinase
CRF	Saks rapporteringsskjema (Case Report Form)
D	Dag
DRF	Uoverensstemmelse løsningskjema (discrepancy resolution form)
EKG	Elektrokardiogram
EDTA	Etylendiamintetra-eddiksyre
EOS	Studieslutt (End-of-Study)
FSH	Follikel stimulerende hormon
GCP	Good Clinical Practice
GIR	(kroppsviktstandardisert) glukose infusjonsrate
GLP-1	Glukagon lignende peptid 1
h	Time(r)
Hb	Hemoglobin
HBs	Hepatitt B overflate
Hct	Hematokritt
HCV	Hepatitt C virus
HIV	Humant immunsviktvirus
HR	Hjerterytme
IP	Utprøvningsprodukt
IRB/IEC	Institutional Review Board/Independent Ethics Committee
iv	intravenøs

kg	kilogram
NPH	Nøytral Protamin Hagedorn (NPH-insulin)
NTEAE	Ikke-behandlingsrelatert uheldig hendelse
QD	quaque die (en gang om dagen)
QTc	QT intervall automatisk korrigert av EKG-maskinen
R	Referansemedikament
RBC	Antall røde blodceller (Red Blood Cell count)
SAE	Alvorlig uheldig hendelse (Serious adverse event)
SBP	Systolisk blodtrykk
sc	subkutan
T1 (2)DM	Type 1 (2) diabetes mellitus
TP1 / TP2	Behandlingsperioder (Treatment Periods)
TEAE	Behandlingsrelatert uheldig hendelse
TP	Forsøksperiode
UDS	Narkotika urin screen (Urin drug screen)
ULN	Øvre grensen av normalverdier
WBC	Antall hvite blodceller

[188] Definisjoner på farmakokinetiske parametere fremskaffes i [Seksjon 9.3.5](#).

3. INTRODUKSJON

[189] Lixisenatid (medikamentkode: AVE0010) er et polypeptid med tydelige Glukagon lignende Peptid 1 (GLP-1) agonist aktiviteter og utvikles for behandlingen av type 2 diabetes for å forbedre glykemisk kontroll. GLP-1 er forkortelsen på inkretinhormonet Glukagon lignende Peptid 1 hos pattedyr. Lixisenatid gis subkutan og adresserer fortrinnsvis post-prandial glukose kontroll.

[190] Lixisenatid har vist å fremskaffe optimal effektivitet-til-toleranse ratio ved 20 µg QD, som definerer den for tiden klinisk relevante dosen i kliniske forsøk.

[191] Lantus er et insulinprodukt som inneholder insulin glargin. Lantus fremskaffer 24 timers basal insulin tilførsel etter enkeltdose subkutan injeksjon og adresserer fortrinnsvis fastende blodglukose kontroll. Insulin glargin er 31^B-32^B-di-Arg humant insulin, en analog til humant insulin, med ytterlig en substitusjon av asparagin i posisjon A21 av glysin. Lantus er for tiden gullstandarden for basal insulin tilførsel, titrert til målet og effektivt når den gis en gang om dagen. Lantus er markedsført siden juni 2000 i Europa, siden mai 2001 i USA, og i andre deler av verden.

[192] Ytterligere detaljer om Lantus kan også finnes i EU SmPc <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/emea-combined-h284en.pdf>.

[193] Mer detaljert informasjon om lixisenatid (AVE0010) fremskaffes i Etterforskerens brosjyre.

4. RASJONALE

4.1 Studierasjonale

[194] Både insulin glargin og lixisenatid er effektive når de gis en gang om dagen, de administreres subkutant og deler lignende fysisk-kjemiske egenskaper, slik som god løselighet ved lav pH. Dette muliggjør fremstillingen av en forhåndsblandet løsning hvor lixisenatid er blandet med Lantus U100, slik at separate simultane injeksjoner kan erstattes av en enkelt injeksjon som leverer begge komponentene som en blandet formulering.

[195] Det kombinerte medikamentregimet i dette Eksempelet fastsetter lixisenatid dosen til 20 µg for alle deltagere mens den lar Lantus dosen bli justert etter behov. For å matche dette med en enkelt injeksjon er forskjellige mulige medisinske anordninger designet som leverer begge medikamenter fra to kilder via én nål. Disse mulighetene vil bruke en forhåndsblandet løsning av lixisenatid i en høy konsentrasjon i Lantus U100 som én kilde, som vil blandes i anordningen med Lantus U100, den andre kilden, mens det injiseres.

[196] Formålet med denne studien er å vurdere eksponeringen og den glykodynamiske aktiviteten til en slik blanding ('på-stedet blanding') som består av en insulin glargin/lixisenatid forhåndsblending fortynt med Lantus U100, sammenlignet med eksponeringen og aktiviteten til begge medikamentene når de gis separat. En Lantus dose på 0,6 U/kg vil gis sammen med en fast dose på 20 µg lixisenatid.

4.2 Designrasjonal og risikovurdering

[197] Den foreliggende studien er designet for å vurdere den relative biologiske tilgjengeligheten og aktiviteten til 0,6 U/kg insulin glargin (0,6 U/kg Lantus U100) og 20 µg lixisenatid (200 µl lixisenatid 100 µg/ml) gitt separat og simultant (= Referanse R) og gitt som en på-stedet blandet formulering av lixisenatid (800 µg/ml i Lantus U100) og Lantus U100 (= Test T) i en euglykemisk klemmesetting hos deltagere med diabetes mellitus type 1. Studien vil inneholde 2 behandlingsperioder (TP). Det vil være ett screening besøk (D-28 til D-3), 2 behandlingsbesøk (D1 til D2 i TP1 og TP2),

og ett studieslutt besøk (TP2, D5 til D9) med endelig vurdering av sikkerhetsparametere. Ett post-studie besøk vil følge for å sjekke om deltagerne har utviklet anti-lixisenatid antistoffer.

[198] Deltagere vil eksponeres for hver behandling R og T en gang på en overkrysnings og randomisert måte. Deltagerne vil randomiseres (1:1) til sekvensene R T, T R slik at hver deltager mottar referansen (R, separate simultane injeksjoner) og på-stedet blandingen (T). Dette designet antas som egent for å evaluere den relative bioekvivalensen til på-stedet blandingen sammenlignet med referansebehandlingen.

[199] Lantus-dosen på 0,6 U/kg valgt for den planlagte studien er den typiske styrken som brukes hos type 2 diabetes pasienter, den tilsiktede mål-populasjonen for forhåndsblendingen av Lantus og lixisenatid. Videre er den valgte dosen på 0,6 U/kg over det gjennomsnittlige basale behovet i studiepopulasjonen som igjen vil produsere noen målbare effekter i den euglykemiske klemmen (dvs. glukose etterspørsel reflektert i en betydelig GIR opptil og selv utover 24 t).

[200] Lixisenatid-dosen på 20 µg QD anses som den klinisk relevant dosen siden det har blitt vist under klinisk utprøving at den fremskaffer optimal effektivitet med god toleranse.

[201] Det primære formålet med denne studien vil være å fastsette insulin glargin og lixisenatid eksponering. Mangelen på en analyse spesifikk for insulin glargin krever bruken av en analyse som leser all endogen insulin. Dermed vil enhver tilført kilde av insulin annet enn endogen insulin glargin føre til feilaktig for høye insulin konsentrasjoner. Derfor vil deltagere uten endogen insulin produksjon (dvs. med diabetes mellitus type 1) bli inkludert i dette forsøket. Også, insulin frigjørelse mediert av lixisenatid kan ekskluderes hos type 1 diabetes pasienter, mens effekter på gastrisk tømming, glukagon sekresjon og metthet blir igjen.

[202] Vurdering av glykodynamisk aktivitet krever en euglykemisk klemmesetting for opptil 24 timer på grunn av den lange virkningsvarigheten.

Risiko-nytte vurdering

[203] Populasjonen som skal behandles i denne studien er pasienter med type 1 diabetes som allerede er tilpasset standard medisinsk omsorg (inkludert insulin-behandling) og vil dermed ikke ha generell nytte av å delta i denne studien. Videre, på grunn av formålene og varigheten av denne studien vil involverte pasienter ikke umiddelbart dra nytte av resultatene fra denne studien.

[204] Både insulin glargin og lixisenatid er godt karakterisert med hensyn til preklinisk og klinisk sikkerhet.

[205] I kliniske studier utført med lixisenatid er den hyppigste behandlingsrelaterte uheldige hendelsen (TEAEer) av lixisenatid kvalme, oppkast og diaré. De var vanligvis milde i intensitet, inntraff forbigående ved begynnelsen av behandlingen. En lav insidens av hypoglykemi ble rapportert, i hovedsak med administrasjon av sulfonylurea med lixisenatid.

[206] Risikoen assosiert med å være eksponert til lixisenatid for første gang er begrenset til gastrointestinale uheldige reaksjoner slik som kvalme og oppkast, som kan relateres til sentrale og perifere effekter, slik som å saktne gastrisk tømming. Likevel er deltagerne fastene og mottar ikke et måltid før slutten av klemmen, som reduserer risikoen. På samme måte, andre dominerende effekter slik som inhibering av glukagon sekresjon og økende metthet blir igjen, som ikke fører til problemer siden ingen måltider gis. Også, mangelen på effekter mediert av frigjørelse av endogen insulin forhindrer uheldige reaksjoner assosiert med stimulert insulin frigjøring.

[207] Lantus (insulin glargin) har vært på markedet siden juni 2000 i Europe og siden mai 2001 i USA og andre deler av verden som en av de mest brukte insulinene av pasienter med T1DM og T2DM. I henhold til forskrivningsinformasjonen er TEAEene til Lantus hypoglykemi, reaksjoner ved injeksjonsstedet og allergiske reaksjoner av umiddelbar type. Insulin glargin induserer alvorlig hypoglykemi ved høye doser hos ikke-diabetiske dyr. En generell risiko for hypoglykemi er ikke fullstendig ekskludert, men kan kontrolleres av glukoseklemmedesignet med kontinuerlig glukose overvåkning som planlagt i denne studien.

[208] Basert på de forskjellige farmakologiske virkningsmetodene (GLP-1 agonist versus insulin virkning), forventes ingen sikkerhets-relevant interaksjon mellom forbindelsene i rammen av den planlagte kliniske studien.

[209] En kombinert parallell behandling med lixisenatid og insulin glargin er evaluert i to andre studier (Eksempel 1 og Eksempel 2) med et lignende studiedesign og studiepopulasjon. Ingen av disse studiene fremviste noen sikkerhetsbekymringer for den kombinerte behandlingen med begge medikamenter.

[210] I Eksempel 1 sammenlignes to styrker av en forhåndsblandet løsning som inneholder lixisenatid og insulin glargin (0,66 eller 0,25 µg lixisenatid per 1 U insulin glargin), gitt subkutant som en enkeltinjeksjon, med en separat simultan injeksjon av begge medikamenter hos type 1 diabetes deltagere (N=42). Studiedesignet var overkrysning med to behandlinger, som betyr at hver deltager mottok referansebehandling og én av de to forhåndsblandingene.

[211] I Eksempel 2 sammenlignes to på-stedet blandingsløsninger som inneholder lixisenatid og insulin glargin (100 µg/ml lixisenatid + 100 eller 300 U/ml insulin glargin), gitt subkutant som en enkeltinjeksjon, med en separat simultan injeksjon av begge medikamenter hos type 1 diabetes deltagere (N=26). Studiedesignet var

overkrysning med tre behandlinger, som betyr at hver deltager mottok referansebehandling og begge de to på-stedet blandingene.

[212] Alle behandlingene ble godt tolerert og vurdert som trygge for studiepopulasjonen i begge studier. Hodepine var den vanligste AE, sannsynligvis relatert til klemmeprosedyren. Medikamentspesifikke AEer var gastrointestinale symptomer, knyttet til lixisenatid.

[213] Den største risikoen for deltagerne er tap av blodglukosekontroll mens de forbereder seg på klemmedagene. Likevel, deltagerne med diabetes mellitus type 1 er avhengig av basal-bolus insulin erstatningsbehandling og er vant til å tilpasse seg variasjoner i livsstil og mat. Å forandre insulin behandlingsregime er ikke uvanlig for disse pasientene. Derfor, selv om det er krevende, selv-forberedelse for klemmen og å bytte tilbake til daglig rutine er godt håndtert av deltagerne som er avhengig av insulin.

[214] Risikoen assosiert med klemmeprosedyren er begrenset til ubekvemheten ved å være festet til forsøkssettingen i mer enn en dag. Den vanligste rapporterte uheldige hendelsen er hodepine. Deltagere hospitaliseres under nøye oppsyn med effektiv blodglukosekontroll når de mottar studiemedikamentet. Dermed er risikoene assosiert med medisiner og eksperimentalt oppsett begrenset.

[215] Risikoen for å utvikle anti-lixisenatid antistoffer er ansett som veldig lav, tatt i betraktning den veldig korte behandlingsvarigheten. I en tidligere studie (ACT6011) ble antistoffer ikke oppdaget ved slutten av en to ukers periode etter gjentatte injeksjoner. Antistoff dannelse påvirker eksponeringen av lixisenatid, og dermed hvis det oppdages hos en deltager under varigheten av studien vil det føre til eksklusjon av den respektive behandlingsperioden for PK evaluering av lixisenatid. Deltagere vil vurderes etter behandlingsslutt for tilstedeværelse av anti-lixisenatid antistoffer.

4.3 Rasjonal ved spesifikke parametere

Farmakodynamikk

[216] Den farmakodynamiske aktiviteten til insulin glargin vil evalueres ved den euglykemiske klemmeteknikken. Denne teknologien er gullstandarden til å evaluere effektene av eksogent administrert insulin på blodglukose tilgjengelighet hos type 1 diabetes pasienter og fremskaffe pålitelige og nøyaktige resultater.

[217] Parametere spesifikt for vurderingen av glukose tilgjengelighet i euglykemisk klemmesetting er kroppsvektstandardisert glukose infusjonsrate (GIR) profiler, total GIR-AUC ($GIR-AUC_{0-24}$) og tid til en gitt prosentandel av $GIR-AUC_{0-24}$ slik som Tid til 50 % av $GIR-AUC_{0-24}$.

[218] Ytterligere parametere er den maksimale utjevne kroppsvektstandardiserte GIR, GIR_{max} , og Tid til GIR_{max} , $GIR-T_{max}$.

Sikkerhet

[219] Uheldige hendelser vurdert som potensielt relatert til en allergisk reaksjon vil dokumenteres på et spesifikt skjema og gjennomgått av en uavhengig allergisk reaksjon vurderingskomité (ARAC) basert på den tilgjengelige informasjonen (se 6.4.1).

[220] Anti-lixisenatid antistoffer vil vurderes under studien og et oppfølgingsbesøk etter behandlingsslutt og i tillegg 3 til 6 måneder etter post-studie besøket i tilfeller ved positivt resultat.

[221] For deltagere som har mottatt GLP-1 agonist behandling før, vurderes anti-lixisenatid antistoffer ved screening-besøket.

Farmakokinetikk

[222] Til lixisenatid foretrekkes AUC_{last} over AUC som primært endepunkt siden ved bruk av AUC er det risiko for ekskludering av noen AUC verdier hvis den ekstrapolerte delen er høyere enn 30 %.

[223] Til insulin glargin, tilsier mangelen på en tydelig maksimumskonsentrasjon av insulin glargin på grunn av den vedvarende frigjøringsnaturen til produktet å istedenfor å bruke $INS-T_{max}$, å bruke tid til 50 % av $INS-AUC$ ($T50 \% INS-AUC_{0-24}$) som mål på tids plasseringen av insulin glargin eksponeringskurven.

5. STUDIEFORMÅL

5.1 PRIMÆRE

[224] For å vurdere den relative biologiske tilgjengeligheten av en enkeltdose av insulin glargin og lixisenatid gitt subkutant som på-stedet blandinger versus separate og simultane injeksjoner av hvert medikament.

5.2 SEKUNDÆRE

[225] For å sammenligne aktiviteten av en enkeltdose av insulin glargin og lixisenatid gitt subkutant som på-stedet blandinger versus gitt separat og simultant for

hvert medikament og for å vurdere sikkerheten og toleransen av insulin glargin og lixisenatid gitt subkutant som på-stedet blandinger.

6 STUDIEDESIGN

6.1 BESKRIVELSE AV PROTOKOLLEN

[226] Fase 1, enkelt-senter, ublidet, randomisert, overkrysning (2 behandlinger, 2 behandlingsperioder og 2 sekvenser), aktiv kontrollstudie med en utvaskingsperiode mellom behandlinger (5-18 dager, fortrinnsvis 7 dager) hos mannlige og kvinnelige deltagere med type 1 diabetes mellitus som mottar enkelt-doseringer av lixisenatid og insulin glargin som

- Separate simultane injeksjoner av insulin glargin (Lantus U100) og lixisenatid (100 µg/ml) på motsatte peri-umbilikale steder (= Referanse R) og
- På-stedet blandinger av lixisenatid/insulin glargin forhåndsblandinger (lixisenatid 800 µg/ml i Lantus ® U100) fortynnet med insulin glargin (Lantus U100) på ett peri-umbilikalt sted (=Test T).

[227] De to behandlingene R og T vil gis i overkrysning i to behandlingsperioder (TP 1 og TP 2) med de to sekvensene R-T eller T-R tilfeldig tildelt deltagerne.

[228] For å forhindre innblanding av deltagerens vanlige insulinbehandling med klemmemålingene, må deltagerne avstå fra bruk av basal insulin og bytte til korttidsvirkende insulinformer

- 48 timer før dosering ved D1 av TP1 og TP2, hvis de er på langtidsvirkende insulinprodukter, dvs. Lantus (insulin glargin) Levemir (detemir) eller ultralente insulin,
- 24 timer før dosering ved D1 av TP1 og TP2 hvis de er på middelsvirkende insulinprodukter, dvs. NPH-insulin

6.2 VARIGHET PÅ STUDIEDELTAGELSE

[229]

- Total studievarighet for en deltager: omtrent 1 måned (opptil 7 måneder)
- Varighet av hver del av studien for en deltager:

- Screening: 3 til 28 dager (D-28 til D-3)
 - Periode 1: 2 dager (1 overnatting)
 - Utvasking: 5 – 18 dager (fortrinnsvis 7 dager mellom etterfølgende doseringer)
 - Periode 2: 2 dager (1 overnatting)
 - Studieslutt besøk (EOS): 1 dag mellom D5 og D9 av TP2
- Post-studie besøk (PSP): 4 til 6 uker etter siste dosering (test for anti-lixisenatid antistoffer)
 - Oppfølgingsbesøk (FUV): 3-6 måneder etter post-studie besøk; kun for pasienter som ble testet positive for anti-lixisenatid antistoffer ved PSV

6.3 FORELØPIG ANALYSE

[230] Ingen foreløpig analyse planlegges.

6.4 STUDIEKOMITEER

6.4.1 Allergisk reaksjon vurderingskomité

[231] Siden lixisenatid er en peptid som potensielt kan forårsake allergiske reaksjoner ble det dannet en allergisk reaksjon vurderingskomité (ARAC). ARAC er en komité av eksperter innenfor allergi, uavhengig av Sponsoren og etterforskerne, implementert for å vurdere allergiske reaksjoner eller allergi-lignende reaksjoner som kan inntreffe under studien. Oppdraget til ARAC er å avgjøre, innen rimelig tid, alle allergiske eller mulig allergiske tilfeller.

[232] Noen ganger kan forbigående reaksjoner ved injeksjonsstedet, irriterende av natur, inntreffe som ikke krever noen intervensjon og er av tvilsom signifikans. Disse reaksjonene vil ikke anses som allergiske reaksjoner, men skal likevel dokumenteres som uheldige hendelser. Praktisk talt alle symptomer listet opp på CRF «Allergisk reaksjons tilleggs skjema» er mulige uheldige hendelser som kan være allergiske av natur og som kan trenge å adresseres etter medisinsk vurdering, og ekskludere en annen etiologi enn allergi.

[233] Uheldige hendelser som åpenbart ikke er av allergisk årsak (f.eks. lokale reaksjoner ved injeksjonsstedet) skal ikke noteres på allergisk reaksjonstilleggs skjema.

[234] Uheldige hendelser som kan utgjøre en allergisk reaksjon (f.eks. generalisert kløe, nasal kløe, hevelse ved injeksjonsstedet, rødme, utslett, hevelse ved lepper, øyne, ansikt, tunge, hender, føtter, klump på halsen, vanskeligheter med å svelge, heshet,

forandring i stemmetone, tap av snakkeevne, tung pust, tetthet i brystet, knirking, osv.) skal vurderes for rapportering på allergisk reaksjons tilleggsskjema.

[235] ARAC gjennomgår de rapporterte tilfellende og avgjør hendelsesnaturen, bekrefter den allergiske naturen til alternative diagnoser basert på informasjonen rapportert av etterforskeren.

7. VALG AV DELTAGERE

[236] Deltagere som kvalifiserer for studien basert på inklusjons- og eksklusjonskriterier kan innrulleres. I tillegg til inklusjonsreglene, burde informasjonen frem-skaffet i Seksjon 10.3 og Seksjon 10.5 (stopp regler) vurderes fra screeningen til studieslutt.

7.1 ANTALL PLANLAGTE DELTAGERE

[237] Minst 22 deltagere skal innrulleres for å ha 18 mannlige og kvinnelige deltagere som kan evalueres.

7.2 INKLUSJONSKRITERIER

Demografi

[238]

- I 01. Mannlig eller kvinnelig deltager, mellom 18 og 65 år gamle, inklusivt, med diabetes mellitus type 1 i mer enn ett år, som definert av de amerikanske diabetes assosiasjonen (Referanse 1)
- I 02. Total insulindose på $< 1,2$ U/kg/dag
- I 03. Kroppsvekt på mellom 50,0 kg og 95,0 kg inklusivt hvis menn, mellom 50,0 kg og 85,0 kg inklusivt hvis kvinne, kroppsmasseindeks mellom 18,0 og 30,0 kg/m^2 inklusivt

Helsestatus

[239]

- I 04. Fastende negativ serum C-peptid ($< 0,3$ nmol/L)
- I 05. Glykohemoglobin (HbA1c) $\leq 9,0$ %

- I 06. Stabilt insulinregime i minst 2 måneder før studien (med hensyn til sikkerheten til deltageren og vitenskapelig integritet til studien)
- I 07. Normale funn i sykehistorien og fysisk undersøkelse (kardiovaskulært system, bryst og lunger, skjoldbukskjertel, abdomen, nervesystem, hud og slimhinner, og muskelskjelettsystem), med mindre etterforskeren anser enhver abnormalitet for å være klinisk irrelevant og ikke forstyrrende for utførelsen av studien (med hensyn til sikkerheten til deltageren og vitenskapelig integritet til studien)
- I 08. Normale vitale tegn etter 10 minutters hvile i liggende posisjon: 95 mmHg < systolisk blodtrykk < 140 mmHg; 45 mmHg < diastolisk blodtrykk < 90 mmHg; 45 bpm < hjerterytme < 100 bpm
- I 09. Normal standard 12-kanals EKG etter 10 minutters hvile i liggende posisjon; 120 ms < PQ < 220 ms, QRS < 120 ms, QTc ≤ 440 ms hvis mann, 450 ms hvis kvinne
- I 10. Laboratorieparametere innenfor normalverdier (eller definerte screening grenser for Etterforskerens sted), med mindre Etterforskeren anser en abnormalitet som klinisk irrelevant for diabetes pasienter; likevel burde serum kreatinin være strengt under den øvre laborieverdien; hepatiske enzymer (AST, ALT) og bilirubin (med mindre deltageren har dokumentert Gilbert syndrom) burde ikke være over 1,5 ULN

Kun kvinnelige deltagere

[240]

- I 11. Kvinner som kan ha barn (mindre enn to år i post-menopause eller ikke kirurgisk sterile 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 og TP2 og må bruke høyt effektive prevensjonsmidler, som er definert som de med lav sviktrate (dvs. mindre enn 1 % per år) i henhold til Notat for veiledning på ikke-kliniske sikkerhetsstudier for utførelsen av humane kliniske forsøk for legemidler (CPMP/ICH/286/95, modifiseringer). Under hele studien må kvinnelige deltagere som kan ha barn bruke to uavhengige prevensjonsmetoder, f.eks. diafragma og kondomer dekket med sæddrepende middel. Bruken av kondom og sæddrepende kremer er ikke tilstrekkelig pålitelig. For post-menopause kvinner med post-menopause i mindre enn to år, og ikke kirurgisk sterile i mer enn 3 måneder, vil den hormonale statusen fastsettes (FSH > 30 IU/L, estradiol < 20 pg/mL)

Reguleringer

[241]

- I 12. Ha gitt skriftlig informert samtykke før enhver prosedyre relatert til studien
- I 13. Dekket av et helseforsikringssystem hvor gjeldende, og/eller i overensstemmelse med gjeldende anbefalingene til nasjonale (tyske) lover relatert til biomedisinsk forskning
- 1 14. Ikke under noen administrativ eller lovlig overvåkning.

7.3 EKSKLUSJONSKRITERIER

Medisinsk historie og klinisk status

[242]

- E 1. Enhver historie eller tilstedeværelse av klinisk relevante kardiovaskulære, pulmonale, gastrointestinale, hepatiske, renale, metabolske (unntatt diabetes mellitus type 1), hematologiske, nevrologiske, psykiatriske, systemiske (som påvirker kroppen i sin helhet), okulære, gynekologiske (hvis kvinne), eller infeksjonssykdommer; enhver akutt infeksjonssykdom eller tegn på akutt sykdom
- E 2. Mer enn én episode med alvorlig hypoglykemi med anfall, koma eller som krever assistanse fra en annen person i løpet av de siste 6 månedene
- E 3. Hyppig alvorlig hodepine og/eller migrener, tilbakevendende kvalme og/eller oppkast (mer enn to ganger i måneden)
- E 4. Blodtap (≥ 300 ml) innenfor 3 måneder før inklusjon
- E 5. Symptomatisk hypertensjon (uansett hva reduksjonen i blodtrykk er), eller asymptomatisk postural hypotensjon definert ved en reduksjon i SBP tilsvarende eller høyere enn 20 mmHg innenfor tre minutter når det byttes fra liggende til stående posisjon.
- E 6. Tilstedeværelse eller historie av en medikamentell allergi eller klinisk signifikant allergisk sykdom i henhold til Etterforskerens vurdering
- E 7. Sannsynlighet for å trenge behandling under studieperioden med medikamenter som ikke er tillatt av den kliniske studieprotokollen
- E 8. Deltagelse i et forsøk med hvilket som helst utprøvningsmedikament i løpet av de siste tre månedene

- E 9. Symptomer av en klinisk signifikant sykdom i 3 måneder før studien, som, i henhold til etterforskerens mening, kan forstyrre hensiktene til studien.
- E 10. Tilstedeværelse av narkotika eller alkohol misbruk (alkohol forbruk > 40 gram/dag)
- E 11. Røyking av mer enn 5 sigaretter eller tilsvarende om dagen, ikke i stand til å avstå fra røyking under studien.
- E 12. Overdrevent forbruk av drikker med xantin baser (> 4 kopper eller glass/dagen)
- E 13. Hvis kvinne, graviditet (definert som en positiv β -HCG blodtest), ammende

Forstyrrende substans

[243]

- E 14. Ethvert medikament (inkludert Johannesurt) innenfor 14 dager før inklusjon, eller innenfor 5 ganger halveringstiden for eliminering eller farmakodynamisk halveringstid til det medikamentet, hvilken enn som er lengst og vanlig bruk av ethvert medikament annet enn insulin i den siste måneden før studiestart med unntak av skjoldbruskkjertel hormoner, lipid-senkende eller antihypertensjon medikamenter, og, hvis kvinne, med unntak av hormonale prevensjonsmidler eller menopause hormonerstatningsterapi, enhver vaksinerings innenfor de siste 28 dagene

Generelle tilstander

[244]

- E 15. Deltagere som, etter etterforskerens vurdering, er sannsynlig å ikke være etterfølgende i løpet av studien, eller ikke i stand til å samarbeide på grunn av et språkproblem eller dårlig mental utvikling
- E 16. Deltagere i eksklusjonsperiode av en tidligere studie i henhold til gjeldende reguleringer
- E 17. Deltagere som ikke kan kontaktes ved nødstilfeller
- E 18. Deltageren er etterforskeren eller enhver under-ettersforsker, forskningsassistent, farmasøyt, studiekoordinator, eller annet personale derav, direkte involvert i utførelsen av studien.

Biologisk status

[245]

- E 19. Positiv reaksjon til hvilken som helst av de følgende testene: Hepatitt B overflate (HBs Ag) antigen, anti-hepatitt B kjerne antistoffer (anti-HBc Ab) hvis forbindelsen har mulige immunaktiviteter, anti-hepatitt C virus (anti-HCV2) antistoffer, anti-human immunsviktivirus 1 og 2 antistoffer (anti-HIV1 og anti HIV2 Ab)
- E 20. Positive resultater på narkotika urin screen (amfetaminer/metamfetaminer, barbiturater, benzodiazepiner, cannabinoider, kokain, opiater)
- E 21. Positiv alkoholtest

Spesifikk til studien

[246]

- E 22. Deltagere testet positivt på antistoffer mot GLP-1 agonister (f.eks. exenatid, lixisenatid) ved screening
- E 23. Kjent hypersensitivitet for GLP-1 analoger (f.eks. exenatid), insulin glargin og bindemidler
- E 24. Historie med uforklarlig pankreatitt, kronisk pankreatitt og/eller pankreatektomi
- E 25. Kjent klinisk relevant gastroparese
- E 26. Personlig historie eller familie historie med medullær skjoldbruskkjertelkreft eller en genetisk tilstand som predisponerer for medullær skjoldbruskkjertelkreft
- E 27. Enhver historie eller tilstedeværelse av trombose i dype beinvenner eller hyppig forekomst av trombose i dype beinvenner hos førstegrads slektninger (foreldre, søsken eller barn)

8 BEHANDLINGER

8. 1 UTFORSKNINGSPRODUKT

Lixisenatid (produktkode: AVE0010)

[247] Lixisenatid vil brukes som to forskjellige formuleringer:

- Løsning for injeksjon som inneholder 800 µg/ml lixisenatid i Lantus U100 (forhåndsblending)
- Løsning for injeksjon som inneholder 100 µg/ml lixisenatid

- Lixisenatiddose: 20 µg
- Beholder: 3 ml glasspatroner

Insulin glargin

[248] Insulin glargin vil brukes som to forskjellige formuleringer:

- Lantus U100 løsning for injeksjon som inneholder 100 U/ml insulin glargin (markedsført produkt)
- Løsning for injeksjon som inneholder 800 µg/ml lixisenatid i Lantus U100 (forhåndsblending)
- Insulin glargindose: 0,6 U/kg
- Beholder: 3 ml glasspatroner

[249] Administrasjonsvei: Subkutan

Forhold: fastende

Behandlingsvarighet: 1 dag ved hver periode, enkeltdosering

Start: kl. 12:00 på Dag 1 (D1) i Behandlingsperiode 1 og 2 (TP1/2)

Ytterligere behandling for 100 % av inkluderte deltagere vil tilveiebringes

Utdelingsmateriale vil oppbevares av Etterforskeren opptil den fullstendig dokumenterte forsoningen utført med sponsoren ved studieslutt. Etterforskeren skal vente på skriftlig samtykke fra Sponsoren før man går videre med ødeleggelse av materialet.

Fremstilling av formuleringene

[250] Den foreliggende studien vil vurdere den relative biologiske tilgjengeligheten og aktiviteten til 0,6 U/kg insulin glargin og 20 µg lixisenatid gitt som to forskjellige behandlinger

Tabell 74 – Behandlinger

	Referanse (R)		Test (T)	
	Separate simultane injeksjoner av insulin glargin (Lantus® U100) og lixisenatid (100 µg/mL) på motsatte peri-umbilikal steder		Injeksjon av en på-stedet blanding av insulin glargin (Lantus® U100) og lixisenatid (800 µg/mL i Lantus® U100) på ett peri-umbilikalt sted	
Forbindelse	Lixisenatid	Lantus U100	Lixisenatid	Lantus U100
Dose	20 µg	0.6 U/kg	20 µg	0.6 U/kg

	Referanse (R)		Test (T)
Form	Løsning for injeksjon som inneholder 100 µg/mL lixisenatid ^a	Løsning for injeksjon som inneholder 100 U/mL insulin glargin ^b	På-stedet blandet ^d lixisenatid og insulin glargin ved å bruke en forhåndsblending ^c (800 µg/mL lixisenatid i Lantus U100) fortynnet i Lantus U100

^a Lixisenatid (100 µg/mL) løsning for injeksjon vil fremskaffes av Sanofi-Aventis

^b Lantus U100 løsning for injeksjon er kommersielt tilgjengelig og vil kjøpes gjennom CRO

^c Forhåndsblending løsning (800 µg/mL lixisenatid i Lantus U100) vil fremskaffes av Sanofi-Aventis

^d På-stedet blanding bestående av et fast volum med insulin glargin/lixisenatid forhåndsblending fortynnet med et variabelt volum av Lantus U100 vil fremstilles av CRO

[251] Siden de individuelle insulin glargin dosene fastsettes etter kroppsvekt mens lixisenatid dosen er fast, for på-stedet blandingen (Test, lixisenatid/insulin glargin forhåndsblending løsning fortynnet i Lantus U100), vil et fast volum av forhåndsblendingen fortynnes med et variabelt volum av Lantus U100 løsning, avhengig av deltagerens kroppsvekt

Tabell 75 – Dosering av på-stedet blanding fremstilling

Vekt (kg)	Lantus dose (U)	Lantus U100 volum (µL)	Lixisenatid forhåndsblending ^a volum (µL)	På-stedet blandings volum (µL) ^b	Lixisenatid kons. (µg/U)	Lixisenatid kons. (µg/mL)
50	30	275	25	300	0.67	66.67
55	33	305	25	330	0.61	60.6
60	36	335	25	360	0.56	55.56
65	39	365	25	390	0.51	51.28
70	42	395	25	420	0.48	47.62
75	45	425	25	450	0.44	44.44
80	48	455	25	480	0.42	41.67
85	51	485	25	510	0.39	39.22
90	54	515	25	540	0.37	37.04
95	57	545	25	570	0.35	35.09
100	60	575	25	600	0.33	33.33

^e lixisenatid 800 µg/mL i Lantus U100. På-stedet blanding = 25 µL av forhåndsblending (lixisenatid 800 µg/mL i Lantus U100) + Lantus U100 ([6 µL*bw kg] - 25 µL)

[252] For på-stedet blandingen, forhåndsblending løsningen (lixisenatid 800 µg/ml i Lantus U100) vil fremskaffes av sanofi-aventis og Lantus U100 patroner vil kjøpes gjennom CRO. Den endelige individuelle på-stedet blandingsløsninger skal fremstilles av CRO (Profil, Neuss), i henhold til den farmasøytiske manualen, på doseringsdagen. Profil har en lisens for IP produksjon i henhold til nasjonal lov. For på-stedet blandingen vil det være én ampulle per deltager.

[253] For fremstilling av individuelle doser av på-stedet blandingen, vil en løsning som inneholder 4-ganger det utregnede volumet fremstilles i henhold til den farmasøytiske manualen for å forsikres om tilstrekkelig dosenøyaktighet:

$$([24 (\mu\text{L}/\text{kg}) * \text{body weight (kg)}] - 100 \mu\text{L}) \text{ of Lantus}^{\circledR} \text{ U100} +$$

100 µl av forhåndsblending (lixisenatid 800 µl/ml i Lantus[®] U100) vil trekkes opp og overføres til sterile glassampuller ved bruk av sprøyter.

Forhåndsblendingen (lixisenatid i Lantus[®] U100) vil tilføres Lantus[®] U100 for å forhindre adhesjon av lixisenatid. Blandingens ristes for å etablere en homogen løsning for det individuelle doseringsvolumet $[6 (\mu\text{l}/\text{kg}) * \text{kroppsvekt (kg)}]$ trekkes opp for injeksjon.

Dosering

[254] Dette er en enkeltdoseringsstudie med totalt 2 administrasjoner av studiemedikament, som omfatter totalt 3 injeksjoner, slik at deltagerne vil eksponeres for behandling 2 ganger. Deltagerne vil randomiseres (1:1) til sekvensene R T, T R slik at hver deltager mottar referansebehandlingen (R, separate simultane injeksjoner) og testbehandlingen (T, på-stedet blanding).

[255] Injeksjonene vil gis til venstre eller til høyre for navlen, hvor begge stedene brukes for separate simultane injeksjoner. En utvaskingsperiode på 5 til 18 dager vil separere etterfølgende doseringsdager, fortrinnsvis vil det være 7 dager (7 dager mellom etterfølgende doseringer). Lengden på utvaskingsperioden kan variere individuelt som gir både deltageren og etterforskeren mulighet til å justere etter deres behov. Av erfaring omfatter 5 dager en minimumsperiode for restitusjon som muliggjør 1 klemme per uke for en deltager, mens 18 dager representerer en pause på 3 uker mellom doseringsdager, som tillater deltagerne friheten til å fullføre ikke-studie relaterte forpliktelser, hvis uunngåelig.

[256] Under fastende forhold vil deltagerne motta enkle s.c. injeksjoner av 0,6 U/kg Lantus og 20 µg lixisenatid separat simultant som referansemedikament R på motsatte

peri-umbilikale steder innen 1 minutt, eller en injeksjon av en på-stedet blandingsformulering som testmedikament T på ett peri-umbilikalt sted.

[257] Tid for administrasjon er rundt kl. 12:00 på Dag 1 av Behandlingsperiodene 1 og 2.

[258] IP administrasjon kan utsettes i opptil 2 t i tilfellet mål glukosenivået ikke er nådd 4 timer etter starten på innkjøringsfasen (pre-klemmen).

[259] Hvis mål glukosenivået ikke kan etableres innen 6 timer etter starten av innkjøringsfasen vil besøket avsluttes og deltageren kan planlegges for et nytt doseringsbesøk 1 – 7 dager senere.

Utrekning av IP-dosering (insulin glargin)

[260] For å regne ut mengden av Lantus som gis for hver deltager (0,6 U/kg), vil kroppsvekten (i kg) fastsettes til ett desimal og mengden av insulin glargin vil rundes opp eller ned til heltall som vist i de følgende eksemplene:

En deltager med kroppsvekt på 75,3 kg vil motta 45 U insulin ($75,3 \times 0,6 = 45,18$ som rundes ned til 45);

En deltager med kroppsvekt på 74,4 kg vil motta 45 U insulin ($74,4 \times 0,6 = 44,64$, som rundes opp til 45).

[261] Kroppsvekten som noteres under TP1 D1 vil brukes for utregning av studiemedikament dosering for alle behandlingsperioder. Studiemedikament dosen vil ikke forandres hvis deltagerens kroppsvekt forandres med mindre enn eller tilsvarende 2 kg mellom TP1 og TP2. Hvis en deltageres kroppsvekt forandres med mer enn 2 kg mellom TP1 og TP2 vil studiemedikament dosen utregnes på nytt basert på vekten ved TP2/D1.

8.2 SPRØYTER OG NÅLER

[262] De følgende vedlagte sprøytene og nålene vil brukes for å administrere IP: Becton Dickinson, Ref 305502, Dimensjoner: 1 ML 27G 3/8 0.40x10. Sprøytene vil forsynes av etterforskeren.

8.3 ANDRE PRODUKTER

[263] Andre produkter som brukes under klemmeprosedyren beskrives i

Tabell 76 – Infusjonsforberedelse

Medikament kode	INN	Formulering	Produsent	Dose/ administrasjonsvei
Glukose	Glukose	20 % løsning for infusjon	Sertifisert. Valgt av PROFIL	iv infusjon
Intramed Heparin Natrium	Heparin	Ampulle som inneholder 5 ml løsning (5000 IU/mL)	Sertifisert. Valgt av PROFIL	iv infusjon
0.9 % Natriumklorid	Natriumklorid	Solution	Sertifisert. Valgt av PROFIL	iv infusjon
Apidra	Insulin glulisin	100 U/mL for injeksjon	sanofi-aventis	iv infusjon

Glukose løsning, natriumklorid løsning og heparin vil fremskaffes av Etterforskeren.

[264] Glukoseløsning: 20 % glukoseløsning vil injiseres med Biostatoren for å holde deltagerens individuelle blodglukose på et forhåndsbestemt mål-nivå. En annen infusjonspumpe (del av Biostatoren) vil levere 0,9 % natriumklorid-løsning for å holde linjen patent. I tilfelle mengden av 20 % glukoseløsning som trengs overstiger infusjonskapasiteten til Biostatoren, vil en annen glukoseinfusjonspumpe benyttes.

[265] Pumper er validerte en gang i året og valideringsdokumentene holdes i en sentral mappe på stedet.

[266] Heparin: en lav dose heparinløsning (10.000 enheter heparin/100 ml saltløsning) vil injiseres via en dobbel lumen kateter. Heparinløsningen vil tas opp sammen med blod brukt for Biostatorens blodglukosemålinger i det andre lumenet av kateteret og tilstreber å forhindre blodkoagulering i systemet.

[267] Insulin glulisin: 15 U Apidra [100 U/ml] vil gis til 49 ml av saltløsning, hvor 1 ml av deltagerens eget blod tilføres for å forhindre adhesjon, som gir en konsentrasjon på 0,3 U/ml, som vil injiseres i en individuell rate for å oppnå euglykemi.

8.4 BESKRIVELSE AV BLINDINGSMETODER

[268] Ikke relevant

8.5 METODE FOR Å TILDELE DELTAGERE BEHANDLINGSGRUPPER

[269] IPer vil administreres i henhold til den kliniske studieprotokollen kun til deltagere som har gitt skriftlig informativt samtykke.

[270] Deltagere som oppfyller alle inklusjons/eksklusjonskriterier vil bli gitt et voksende deltagernummer i henhold til den kronologiske rekkefølgen av inklusjoner på morgenen av D1. Det 9-sifrede deltagernummeret består av 3 komponenter (276 001 001, 276 001 002, 276 001 003, osv.), hvor de 3 første sifrene (276) er landskoden, de midtre 3 sifrene er stedsnummeret og de siste 3 sifrene er deltagerens voksende nummer innenfor stedet. Deltagernummeret forblir uforandret og gjør det mulig å identifisere deltageren under hele studien.

[271] IP administrasjon vil være i henhold til randomiseringen av behandlingssekvensen.

[272] Den randomiserte behandlingssett nummerlisten genereres. Deltagere som oppfyller alle inklusjons/eksklusjonskriterier vil tildeles et behandlingsnummer på en forhåndsplanlagt rekkefølge som følger en randomisert behandlingssett nummerliste:

- Den neste kvalifiserte deltageren vil alltid motta det neste behandlingsnummeret i henhold til randomiseringslisten
- Ytterligere deltagere vil ha et annerledes identifikasjonsnummer (dvs., 500 + nummeret til deltageren som avsluttet studien). Hver deltager vil motta den samme behandlingen og behandlingssekvensen som deltageren som avsluttet forsøket.
- Mislykkede screen deltagere: f.eks., 901, 902 (som noteres i CRF kun i tilfellet hvor en AE inntreffer under screeningperioden etter signering av informativt samtykke)

[273] Deltagere som trekker seg fra studien beholder deres deltagernummer og deres behandlingsnummer, hvis det allerede er tildelt. Nye deltagere må alltid tildeles et nytt deltagernummer og, hvis relevant, et nytt behandlingsnummer.

[274] Bemerkninger: Randomiseringen av en deltager vil skje etter Etterforskerens bekreftelse av at deltagerne kvalifiserer for denne studien. Basis parametere vil være parametere tilgjengelig nærmest randomiseringen.

8.6 PAKKING OG MARKERING

[275] IP vil fremskaffes i 3 ml patroner (lixisenatid/Lantus forhåndsblandet løsning og lixisenatid 100 µg/ml løsning). 10 patroner av lixisenatid 100 µg/ml vil samles i en omgrupperingsboks. 10 patroner av Lantus forhåndsblanding og lixisenatid 100 µg/ml vil samles i en omgrupperingsboks. Det respektive antallet av IP vil pakkes under ansvaret til Sanofi-Aventis i henhold til god produseringspraksis og lokale regulatoriske krav og forsynt til CRO. Innholdet av markeringen er i henhold til lokale regulatoriske spesifikasjoner og krav. Lantus U100 er kommersielt tilgjengelig og vil

bestilles av CRO. På-stedet blandningene vil fremstilles og markeres av CRO på doseringsdagen.

8.7 OPPBEVARINGSFORHOLD

[276] All IP vil oppbevares i et egnet låst rom under ansvaret til etterforskeren, og må kun være tilgjengelig for autorisert personell. IP må oppbevares ved +2 °C til +8 °C, beskyttet for lys, og må ikke fryses.

8.8 TILGANG TIL RANDOMISERINGSKODEN UNDER STUDIEN

[277] Ikke relevant

8.9 ANSVAR

[278] Etterforskeren, den kliniske farmasøyten på stedet, eller annet personell som las oppbevare og forbruke IP vil være ansvarlig for å forsikre om at IP som brukes i studien er trygt bevart som spesifisert av Sponsoren og i henhold til gjeldende regulatoriske krav.

[279] Den kliniske farmasøyten på stedet ved CRO (Profil) er ansvarlig for produksjonen av på-stedet blandingsløsningen for injeksjon (se

[280] Tabell 75) i henhold til prosessen beskrevet i den kliniske forsøksprotokollen og farmasøyt manualen. Profil er videre ansvarlig for søke om og opprettholde en produsentlisens under studieforløpet i henhold til nasjonal lov, og oppfylle alle nødvendige krav for produksjon av IP.

[281] All IP skal utleveres i henhold til den kliniske forsøksprotokollen og etterforskerens forskrivning og det er etterforskerens ansvar å forsikre om opprettholdelsen av en nøyaktig oppteignelse av IP utstedt og returnert.

8.10 GJENERVERVELSE AV BEHANDLINGER OG/ELLER DESTRUKSJON

[282] En detaljert behandlingslogg av returnerte eller ødelagt IP vil etableres med Etterforskeren (eller farmasøyten) og kontrassegnert av Etterforskeren og Overvåkningsteamet.

8.11 MEDVIRKENDE BEHANDLING

[283] Bruken av medvirkende medikament er ikke tillatt etter screening og signering av informativt samtykke helt til EOS med unntak av medikamenter nevnt under eksklusjonskriterier 0 (Seksjon 7.3).

[284] Deltagere vil være nødt til å avstå fra bruk av basale insuliner og bytte til korttidsvirkende insuliner fra

- 48 timer før dosering ved D1 av TP1 og TP2, hvis på langtidsvirkende insulinprodukter, dvs. Lantus (insulin glargin), Levemir (detemir) eller ultralente insuliner,
- 24 timer før dosering ved D1 av TP1 og TP2, hvis på intermediaært virkende insulinprodukter, dvs. NPH-insulin

[285] Deretter vil blodglukose nivåene kontrolleres kun ved subkutan injeksjon av vanlig korttidsvirkende insulin utskrevet av deltagerens behandlingslege. Den siste subkutane injeksjonen av korttidsvirkende insulin vil være ikke senere enn 9 timer før administrasjon av studiemedikamentet. Deltagere på pumpeterapi kan forbli på deres basale infusjonsrate til kl. 06:00 på D1.

[286] For symptomatiske uheldige hendelser som ikke risikerer deltagerens sikkerhet (f.eks. hodepine) skal medvirkende medisinerer reserveres for uheldige hendelser av alvorlig intensitet eller av moderat intensitet som vedvarer lenge. Særlig er bruken av acetaminofen/paracetamol forbudt hvis det er en kjent risiko for hepatotoksisitet, eller så fort abnormaliteter av leverenzymmer inntreffer.

[287] Likevel, hvis en spesifikk behandling er nødvendig av hvilken som helst grunn, må en nøyaktig opptegnelse holdes på egnede opptegningsformer, inkludert navn på medikamentet (internasjonale ikke-opphavsrettslige navn), daglig dosering og varighet for slikt bruk. Sponsoren må informeres innen 48 t via e-post eller fax, med unntak av behandling av hodepine.

[288] For orale behandlinger som er avhengig av terskelkonsentrasjoner for effektivitet, slik som prevensjonsmidler (pille), burde pasienter rådes til å ta disse behandlingene minst 1 time før injeksjon av utprøvningsproduktet eller omtrent 11 timer etter injeksjon av utprøvningsproduktet.

[289] Behandling av potensielle allergiske reaksjoner vil være i overensstemmelse med anbefalingene publisert andre steder (referanse 2). Avhengig av alvorlighetsgraden på den allergiske reaksjonen kan behandling med antihistaminer, kortikosteroider og epinefrin vurderes.

Deltagerne vil ikke ta noen ikke-forsøksmedikamenter, som vil forstyrre den metabolske kontrollen eller insulin sensitiviteten til deltagerne gjennom studien og i 2 uker før studien.

8.12 BEHANDLINGSTILREGNELIGHET OG OVERHOLDESE

[290]

- IP overholdelse
 - IP vil administreres under direkte medisinsk oppsyn, og en egent oppteignelse vil fylles ut av etterforskeren eller hans/hennes delegat
 - IP inntak vil bekrefte ved målbare plasma/serum medikamentanalyse resultater

- IP tilregnelighet
 - Etterforskeren teller antall patroner og ampuller som er igjen i de returnerte pakkene, og fyller deretter ut Behandlingslogg skjemaet.
 - Etterforskeren noterer doseringsinformasjon på de(n) gjeldende siden(e) av Case Report Form (CRF)
 - Monitoreringsteamet ansvarlig for studien sjekker deretter CRF dataene ved å sammenligne dem med IP og gjeldene ansvarsskjemaer.

[291] Brukte patroner og ampuller burde oppbevares av etterforskeren opptil den fullstendig dokumenterte forsoningen utført med sponsoren ved studieslutt.

9 VURDERING AV UTPRØVINGSPRODUKTET

[292] Den foreliggende studien er designet for å vurdere den relative biologiske tilgjengeligheten (eksponering) og aktivitet (glukose disposisjon) samt sikkerheten og klinisk og biologisk toleranse av 0,6 U/kg insulin glargin og 20 µg lixisenatid gitt som på-stedet blanding av lixisenatid (800 µg/ml lixisenatid i Lantus® U100 fortynnet i Lantus® U100) sammenlignet med lixisenatid (100 µg/ml) og Lantus® U100 gitt separat simultant i en euglykemisk klemmesetting hos deltagere med diabetes mellitus type 1.

9.1 FARMAKODYNAMIKK

9.1.1 Euglykemisk klemme

[293] Den farmakodynamiske effekten av insulin glargin, i hovedsak varigheten av insulinvirkningen vil evalueres med den euglykemiske klemmeteknikken.

[294] Under den euglykemiske klemmen vil blodglukose konsentrasjonen, glukose infusjonsraten (GIR) og mengden som trengs for å holde deltagerens blodglukose konsentrasjon ved mål-nivået kontinuerlig måles og noteres ved å bruke Biostatator™ anordningen (kontinuerlig glukoseovervåkningssystem, Life Sciences Instruments, Elkhart, IN, USA).

[295] Mengden glukose som trengs er et mål på insulin-mediert glukoseopptak i vev (glukose disposisjon eller glukosesenkende aktivitet). Biostatoren™ fastsetter blodglukosenivåer i 1 min intervaller og justerer glukose infusjonsraten i svar til forandringer i blodglukose ved å bruke en forhåndsbestemt algoritme.

[296] Under klemmen vil arterialisert veneblodglukose konsentrasjon, som reflekterer tilgangen av totalt glukoseforbruk av alle vev, samt glukoseinfusjons rater, kontinuerlig overvåkes.

[297] Veneblodsprøver vil tas for fastsettelse av plasma lixisenatid og insulin glargin konsentrasjoner.

Klemmeprosedyre

[298] For å forhindre forstyrrelse av deltagerens standard insulinbehandling med klemmemålingen må deltagerne avstå fra bruk av basale insuliner og bytte til korttidsvirkende insuliner fra

- 48 timer før dosering ved D1 av TP1 og TP2, hvis de er på langtidsvirkende insulinprodukter, dvs. Lantus (insulin glargin) Levemir (detemir) eller ultralente insulin,
- 24 timer før dosering ved D1 av TP1 og TP2 hvis de er på middelsvirkende insulinprodukter, dvs. NPH-insulin

[299] Deretter vil blodglukose nivåene kontrolleres kun ved subkutan injeksjon av vanlig korttidsvirkende insulin utskrevet av deltagerens behandlingslege. Den siste subkutane injeksjonen av korttidsvirkende insulin vil være ikke senere enn 9 timer før administrasjon av studiemedikamentet. Deltagere på pumpeterapi kan forbli på deres basale infusjonsrate til kl. 06:00 på D1.

[300] Under behandlingsperiodene 1 og 2 (TP1, TP2), innskrives deltageren til klinikken om morgenen på D1 etter faste over natten på minst 10 t. Om morgenen på Dag 1 starter pre-klemme prosedyren og deltagerne kobles til Biostatoren. Blodglukose konsentrasjonen 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 individuelle

infusjoner, med infusjon av glukose etter behov. Varighet på pre-klemmen er 4 timer (omtrent 08:00 til 12:00).

[301] Deltagerens blodglukose justeres 60 min før administrasjon av studiemedikamentet til omtrent 5,5 mmol/L (100 mg/dl), som skal kontinuerlig opprettholdes ved hjelp av iv infusjon av glukoseløsning til klemmeslutt. Insulin infusjon skal avsluttes rett før administrasjon av studiemedikamentet.

[302] På tidspunkt 0 (T0 på D1 i TP1 og TP2, rundt kl. 12:00), vil deltagere motta referanse eller testmedisinering (R, T, se tabell 74) som tildelt ved randomisering. Injeksjonene vil gis til venstre eller til høyre for navlen, med begge steder brukt for separate simultane injeksjoner.

[303] IP administrasjon kan utsettes i opptil 2 t i tilfelle mål-glukosenivået ikke er nådd 4 timer etter starten på innkjøringsfasen (pre-klemmen). Hvis mål-glukosenivået ikke kan etableres innen 6 timer etter starten på innkjøringsfasen, vil besøket avsluttes og deltageren kan planlegges for et nytt doseringsbesøk 1 – 7 dager senere.

[304] Målet med enhver basal insulin supplering er å tilføre eller til og med bytte ut endogen insulin sekresjon mellom måltider. Hos deltagere uten endogen insulin sekresjon, som inviteres til å delta i denne studien, skal eksogen insulin forsyne akkurat mengden av insulin som trengs for å disponere hepatisk glukose produksjon. Hvis perfekt matchet er det ikke noe behov for ekstra glukose for å kompensere for overskudd av insulin. Den resulterende glukose infusionsraten tilnærmes null. Når insulinvirkningen stopper, øker blodglukose konsentrasjonen. Tidene til begynnelsen av økningen og til tider blodglukose konsentrasjoner overskriver forhåndsbestemte terskler kan leses av Biostatoren.

[305] Det forventes at den valgte dosen på 0,6 U/kg er over det gjennomsnittlige basale behovet som igjen vil produsere noe glukoseetterspørsel gjenspeilet i en betydelig GIR opptil og selv utover 24 t.

[306] Det tilsvarende parameteret som er indikativ for klemmeytelsen, dvs. presisjon på å holde blodglukose ved basisnivå, er blodglukose variabilitet over klemmeperioden. Et mål på blodglukose variabilitet er variasjonskoeffisienten (CV %) per individuelle klemme.

[307] En lav variasjonskoeffisient i blodglukose over 24 t er en forutsetning for skikkelig å kunne vurdere insulineffekten i klemmesetting.

[308] Klemmeperioden skal ikke overskride 24 t etter injeksjon av studiemedikamentet, den forhåndsbestemte klemmeslutt. Deltagerne skal fortsette å faste under hele glukoseklemme (pre-klemme og klemme) perioden mens de har tilgang til vann ad libitum.

[309] I tilfelle blodglukose passerer 11,1 mmol/L (200 mg/dl) før 24 t i 30 minutter etter avslutning av glukoseinfusjon og etterforskeren bekrefter at enhver mulig feil

som fører til falske blodglukose nivåer over 11,1 mmol/L er ekskludert, vil den hurtigvirkende insulin analogen (f.eks. insulin glulisin) brukt i pre-IP administrasjonstiden av klemmen, gis for å forlenge observasjonsperioden til 24 t for farmakokinetisk blodprøvetakning. I dette tilfellet må sponsoren informeres.

[310] Deltagerne vil kobles fra klemmesettingen når blodglukosen er godt innenfor det isoglykemiske spektret.

[311] Deltagerne vil gjenoppta deres pre-studie medisinerings på utskrivingsdagen av TP1 til TP2, dvs. Dag 2. TEAE observasjonsperioden vil være fra dosering på Dag 1 til 72 timer senere, ved TP1 til TP2.

[312] Effekten av IPene skal vare omtrent 24 t, som forklarer hvorfor deltagerne holdes ved instituttet i 2 dager.

[313] Etter en utvaskingsperiode på 5 til 18 dager vil separate etterfølgende klemmeperiodedager, fortrinnsvis vil det være 7 dager (7 dager mellom etterfølgende doseringer). Lengden på utvaskingsperioden kan variere individuelt som tillater både deltageren og etterforskeren å justere etter deres behov. Av erfaring omfatter 5 dager en minimumsperiode for restitusjon som muliggjør 1 klemme per uke for en deltager, mens 18 dager representerer en pause på 3 uker mellom doseringsdager, som tillater deltagerne friheten til å utføre ikke-studie relaterte forpliktelser, hvis uunnngåelig.

[314] Screening og D1 av TP1 burde ikke være separert med mer enn 28 dager, mens EOS ikke burde skje tidligere enn D5 av TP2, og ikke senere enn D9 av TP2, respektivt.

9.1.2 Farmakodynamisk prøvetakningstider

[315] Arterialisert veneblod skal kontinuerlig tas i en rate på 2 ml/t for fastsettelse av arteriell blodglukose konsentrasjon hvert minutt fra 4 timer (maksimum 6 timer) før IP administrasjon (pre-klemme) opptil 24 t etter medisinerings (klemme).

[316] Arterialisert veneblodprøver (0,2 ml) for samtidig kalibrering av Biostatoren, som er et teknisk krav, vil tas i minst 30 minuttsintervaller etter tilkobling til Biostatoren opptil 24 timer etter medisinerings.

9.1.3 Antall av farmakodynamiske prøver

[317] Blodglukose vil kontinuerlig måles under klemmeprosedyren. I tillegg vil 52 prøver per deltager tas for kalibrering av Biostatoren. Totalt vil $52 \times 2 \times 22$ prøver eller 2288 prøver tas (se tabell under).

Tabell 77 – Antall blodprøver og alikvoter per deltager

Perioder	Glukose ^a	Glukose ^b
TP1	Kontinuerlig	52
TP2	Kontinuerlig	52
Totalt antall prøver per deltager	Kontinuerlig	104
Totalt antall prøver ^c	Kontinuerlig	2288
^a kontinuerlig glukose overvåkning med 2 mL/t for maksimum 30 timer		
^b kalibrering		
^c forutsatt at 22 deltagere fullførte studien; antall kan være mindre på grunn av frafall.		

9.1.4 PD håndteringsprosedyre

[318]

Tabell 78 – Håndteringsprosedyre prøve

Analytt	Glukose
Blodprøve volum	200µL
Håndteringsprosedyre	Blod skal fylles i kapillæren og deretter til en prøvekopp for umiddelbar analyse

9.1.5 PD parametere

[319] Området under den kroppsvektstandardiserte GIR innen 24 h ($GIR-AUC_{0-24}$) og tiden til 50 % av den totale GIR-AUC innen 24 t ($T50\%-GIR-AUC_{0-24}$) vil utregnes. I tillegg evalueres maksimum GIR (GIR_{max}) og tiden til GIR_{max} , $GIR-T_{max}$. Ytterligere supplerende parametere kan utledes hvor det egner seg.

9.2 SIKKERHET

9.2.1 Demografiske baseline karakteristikk

[320] De demografiske baseline karakteristikkene vil bestå av:

- Alder (år)
- Kroppsvekt (kg)
- Høyde (cm)
- Kroppsmasseindeks (BMI) (kg/m^2)

9.2.2 Sikkerhetsvurdering ved basis og under studien

[321]

- Fysisk undersøkelse ved screening: kardiovaskulært system, bryst og lunger, skjoldbukskjertelen, abdomen, nervesystemet, hud og slimhinner, og muskelskjelettsystemet og relevant medisinsk og kirurgisk historie, diabetes historie (diagnose av diabetes, påbegynnelse av insulinbehandling, senere komplikasjoner); kun funn relevante til studien skal dokumenteres, tidligere og gjeldene røykestatus
- Fysisk undersøkelse ved pre-dosering og under studien: kardiovaskulært system, abdomen og lunger; kun funn relevante for studien skal dokumenteres
- Kroppstemperatur (øre)
- Vitale tegn: hjerterytme, respirasjonsfrekvens og systolisk og diastolisk blodtrykk malt etter 10 minutter i liggende hvilende posisjon, hjerterytme og systolisk og diastolisk blodtrykk også etter 3 minutter i stående posisjon (unntatt ved uplanlagte målinger når tilkoblet til Biostator)
- Laborrietester (under fastene forhold for blodprøver):
- Hematologi: antall røde blodceller (RBC), hematokritt (Hct), hemoglobin (Hb), antall hvite blodceller (WBC) med differensial (neutrofile, eosinofile, basofile, monocytter og lymfocytter), blodplater, INR og aPTT
- Biokjemi:
 - Plasma elektrolytter: Natrium, kalium, bikarbonat, klorid, kalsium
 - Leverfunksjon: AST, ALT, alkalisk fosfatase, gamma-glutamyl transferase (yGT), total og konjugert bilirubin
 - Nyrefunksjon: kreatinin, BUN
 - Metabolisme: Glukose, albumin, totale proteiner, total kolesterol, triglyserider, HbA1c (ved screening, D1 TP1 og EOS), LDH, amylase, lipase
 - Potensiell muskel toksisitet: Kreatinin fosfokinase (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
- Blodprøve for arkivering: en 15 ml blodprøve vil tas i en tørr, rød-toppet tube, sentrifugert ved omtrent 1500 g i 10 minutter ved 4 °C; serumet vil deretter overføres til tre oppbevaringstuber, som umiddelbart vil forsegles og fryses i stående posisjon ved -20 °C. Denne prøven vil brukes hvis et hvilket som helst

uforventet sikkerhetsproblem oppstår for å forsikre at en pre-medikament basisverdi er tilgjengelig for parametere som ikke tidligere er vurdert (f.eks. serologi). Hvis denne prøven ikke brukes vil Etterforskeren ødelegge den etter Sponsorens godkjennelse

- Urin analyse: proteiner, glukose, blod, ketonlegemer, pH
 - Kvalitativ: En dipstick skal utføres på en nylig avlevert prøve for kvalitativ påvisning ved å bruke en reagensremse;
 - Kvantitativ: En kvantitativ måling for glukose, protein, antall erythrocytter og leukocyttter vil kreves i tilfellet at urin prøven tester positivt for hvilken som helst av de overnevnte parameterne ved urin dipstick (f.eks. for å bekrefte hvilken som helst positiv dipstick parameter ved en kvantitativ måling).
- Narkotika urin screen: Amfetaminer/metamfetaminer, barbiturater, benzodiazepiner, cannabinoider, kokain, opiater
- Alkohol blåsetest
- Graviditets/hormon test (hvis kvinne): Plasma β -HVG ved screening, ved TP1 og TP2 kun urin β -HCG; plasma FSH/estradiol hvis i post-menopause i mindre enn 2 år og kun ved screening
- Uheldige hendelser: Spontant rapportert av deltageren eller observert av Etterforskeren. Siden lixisenatid kan føre til kvalme og oppkast vil særlig oppmerksomhet gis til gastrointestinale symptomer
- EKG telemetri (enkelt kanals)
- 12-kanals EKG (automatisk)
- Anti-lixisenatid antistoffer: Anti-lixisenatid antistoffer vil fastsettes ved basis for hver forsøksperiode (D1), og en endelig blodprøve vil tas etter ytterligere 4-6 uker ved post-studie besøket (PSV). Hvis en deltager tester positivt for anti-lixisenatid antistoffer under post-studie besøket, vil en oppfølgingsprøve tas innen 3 til 6 måneder etter post-studie besøket. For deltagere som mottok GLP-1 agonist behandling før, vil anti-lixisenatid antistoff test utføres ved screeningbesøket
- Blodprøver for laboratorietester skal tas under fastende forhold.

EKG metodologi

EKG telemetri

[322]

- EKG telemetri vil kontinuerlig overvåkes av medisinsk personell. Alle arytmske hendelser vil dokumenteres ved utskrift og inkludert i deltagerens CRF. Denne dokumenteringen må gjøre det mulig å diagnostisere hendelsen, tiden det inntraff, og varighet, og vil signeres av Etterforskeren eller delegaten. EKG telemetri notater må oppbevares for en potensiell re-analyse som tar hensyn til eksponeringen av utprøvningsproduktet.

Tolv-kanals EKG

[323]

- Tolv-kanals EKG vil tas etter minst 10 minutter i liggende posisjon ved å bruke en elektrokardiografisk anordning (MAC 5500). Elektrodene vil posisjoneres på de samme stedene for hvert EKG opptak gjennom studien (koblingssteder for kanalene vil merkes med en vannfast pen).
- EKG burde alltid tas før PK prøvetakning (hvis noen). PK prøvetakning må tas så fort som mulig (innen 15 minutter) etter EKG.
- Hver EKG består av et 10 sekunders opptak av de 12 kanalene samtidig, som fører til:
 - En enkelt 12-kanals EKG (25 mm/s, 10 mm/mV) utskrift med HR, PR, QRS, QT, QTc automatisk korrigert evaluering, inkludert dato, tid, initialer og deltagernummer, signatur fra etterforskeren, og minst 3 komplekser for hver kanal. Etterforskerens medisinske vurdering og automatiske verdier vil noteres i CRFen. Denne utskriften vil holdes på stedet.
 - En digital lagring som muliggjør eventuell videre lesing av en EKG sentral lab: hver digitale fil vil bli identifisert med teoretisk tid (dag og tid (DxxTxxHxx), ekte dato og ekte tid (opptakertid), Sponsor studiekode, deltagernummer (dvs., 3 sifre) og sted- og landskoder hvis relevant.
- Det digitale opptaket, data lagring og transmisjon (når det etterspørres) må overholde alle de gjeldene regulatoriske kravene (dvs., FDA 21 CFR, del 11).

[324] Advarsel: når vitale tegn, EKG, og blodprøver planlegges på samme tidspunkt som administrasjon av utprøvningsproduktet og/eller et måltid burde de gjøres før administrasjonen av utprøvningsproduktet og/eller måltidet. Når målinger av vitale tegn, EKG, og blodprøver for PK, PD, eller sikkerhet sammenfaller, skal den følgende rekkefølgen respekteres: EKG, vitale tegn, PD, PK, og sikkerhetsprøver; for å

respekttere nøyaktig tidtaking av PK prøver (henvis til flytdiagrammet for det tillatte tidsvinduet for PK prøver), vil de andre målene gjøres før planlagt tid. Vurderingsplanen burde tilpasses studiedesignet.

9.2.3 Anti-lixisenatid antistoffer

[325] Anti-lixisenatid antistoffer vil fastsettes under studien.

Tabell 79 – Antall blodprøver og alikvoter per deltager

Perioder	Anti-lixisenatid antistoffer / prøve ID
Screening ^c	1/PEY00
TP1	1/PE00
TP2	1/PE01
Post-studie besøk	1/PE02
Oppfølgingsbesøk ^c	1/PE03
Totalt antall prøver / deltager	3-5
Totalt antall prøver ^a	3-5*22 = 66 (min) -110 (maks) ^b
^a Forutsatt at 22 deltagere fullfører studien; antall kan være mindre på grunn av frafall. ^b For deltagere som er behandlet med lixisenatid før vil også en ytterligere prøve tas ved screening; en oppfølgingsprøve vil tas 3 til 6 måneder etter post-studie besøket (PSV) for deltagere som tester positivt for anti-lixisenatid antistoffer ved PSV ^c ikke påkrevd for alle deltagere	

Tabell 80 – Anti-lixisenatid antistoff – prøvehåndteringsprosedyrer

Analytt	Anti-Lixisenatid antistoffer
Blodprøve volum	3 mL
Antikoagulerende tubetype	K ₂ -EDTA
Håndteringsprosedyrer	Blod oppbevaring til sentrifugering: +4 °C
Sentrifugeforhold	Innen 1 time av prøvetaking, ved 1500 g i 10 min ved +4°C
Plasma Alikvote deling ^a	1 mL + gjenværende
Plasma Oppbevaringsforhold	-20 °C
Plasma forsendelsesforhold	Tørris
^a Plasma prøver vil deles inn i to alikvoter med rikelig volum i den første alikvoten for å muliggjøre flere analyser. Den første alikvoten som spesifisert vil sendes til det bioanalytiske laboratoriet, den andre alikvoten vil være igjen på stedet	

Tabell 81 – Bioanalytisk metode

Analytt	Anti- Lixisenatid antistoffer
Matrise	Plasma
Analytisk teknikk	BIAcore
Nedre grense for kvantifisering	Grense
Analyse spekter	Ikke relevant
Analyse volum	100 µL
Sted for bioanalyse	Biomarkør/Biologiske, Department of Global Metabolism and Pharmacokinetics, sanofi-aventis, Frankfurt
Referansemetode	RPSMPK-DOH0754-BM1-EN-E01

9.2.4 Lokal toleranse ved injeksjonssted

[326] Evalueringen av injeksjonsstedreaksjoner etter IP injeksjon vil standardiseres i henhold til Seksjon 14 (Evaluering av hudrespons). Funn ved injeksjonsstedet (slik som erytem, ødem, papeler, hardhet, blærer, blemmer) vil graderes i hovedsak i henhold til en Global irritasjonsscore. En lokal reaksjon ved injeksjonsstedet med en score på ≥ 3 i henhold til rangeringsskalaen vil i tillegg dokumenteres som en uheldig hendelse. Deltagerne bes rapportere følelser ved injeksjonsstedet.

9.3 FARMAKOKINETIKK

[327] For vurderingen av lixisenatid farmakokinetikk, vil området under kurven av lixisenatid plasmakonsentrasjon (AUC) som AUC_{last} og AUC, synlig klarering (CL/F), synlig distribusjonsvolum (V_z/F), og terminal halveringstid $t_{1/2\lambda_z}$ utles, og toppkonsentrasjon C_{max} , og tid til C_{max} (T_{max}) vil observeres.

[328] For vurderingen av insulin glargin farmakokinetikk, vil området under kurven av insulin serumkonsentrasjon (AUC) opptil 24 timer, AUC_{0-24} og tid til 50 % av AUC_{0-24} utledes. I tillegg vil C_{max} og tid til C_{max} (T_{max}) observeres.

9.3.1 Tidspunkt for prøvetakning

[329] Blod skal tas for fastsettelsen av lixisenatid plasmakonsentrasjoner ved tidspunkt 0H og 0H15, 0H30, 1H, 1H30, 2H, 3H, 4H, 5H, 6H, 8H, 12H og 24H etter injeksjon av studiemedikamentet.

[330] Blod skal tas for fastsettelsen av insulin glargin serumkonsentrasjoner ved tidspunkt 0H og 0H15, 0H30, 1H, 1H30, 2H, 4H, 6H, 8H, 10H, 12H, 14H, 16H, 18H, 20H, 22H og 24H etter injeksjon av studiemedikamentet.

[331] Tidspunkt for prøvetakning av blod kan finnes i periode flytdiagrammet (Seksjon 1.2).

9.3.2 Antall farmakokinetiske prøver

[332] Lixisenatid: 14 blodprøver per deltager (N=22) og behandlingsperiode (2) vil tas, totalt 616 prøver (se tabell 82).

[333] Insulin glargin: 17 blodprøver per deltager (N=22) og behandlingsperiode (2) vil tas, totalt 748 prøver (se tabell 82).

Totalt $31 \cdot 2 \cdot 22 = 1364$ prøver vil tas.

Tabell 82 – Antall blodprøver pr deltager

Perioder	Lixisenatid	Insulin (glargin)
Periode 1	14	17
Periode 2	14	17
Totalt antall prøver per deltager	28	34
Totalt antall prøver ^a	$28 \cdot 22 = 616$	$34 \cdot 22 = 748$
^a forutsatt at 22 deltagere fullfører studien; antallet kan være mindre på grunn av frafall.		

9.3.3 PK håndteringsprosedyrer

[334] Det nøyaktige tidspunktet for IP administrasjon og prøvetaking må noteres i CRF.

Tabell 83 – Prøvehåndteringsprosedyrer

Analytt	Insulin	Lixisenatid
Blodprøve volum	3 mL	3 mL
Antikoagulerende tubetype	Vakutainer PET blodprøve tuber som ikke inneholder tilsetningsstoffer	K ₂ -EDTA
Håndteringsprosedyrer	Blod oppbevaring til sentrifugering: ved romtemperatur (tillatt koagulering i 30 min, min ikke mer enn 1 time)	Blod oppbevaring til sentrifugering: +4°C
Sentrifuge forhold:	Innen 45 min fra prøvetakning,	Innen 1 time fra

Analytt	Insulin	Lixisenatid
	ved 2000 g i 10 min ved +4°C	prøvetakning, ved 1500 g i 10 min ved +4°C
Plasma/Serum Alikvot deling ^a	1 mL + gjenværende	1 mL + gjenværende
Oppbevaringsforhold	-20°C	-20°C
	(frys alikvoter umiddelbart)	
Sendelsesforhold	Tørris	Tørris
^a Plasma/serum prøver vil deles inn i to alikvoter med rikelig mengde i den første alikvoten for å tillate flere analyser. Den første alikvoten med et spesifisert volum vil sendes til det bioanalytiske laboratoriet, den andre alikvoten vil forbli på stedet.		

9.3.4 Bioanalytiske metoder

[335]

Tabell 84 – Bioanalytisk metode

Analytt	Lixisenatid	Insulin
Matrise	Plasma	Serum
Analyseteknikk	Dobbel-antistoff sandwich ELISA	Radioimmunoanalyse
Nedre grense for kvantifisering	12 pg/ml	5.02 µU/mL
		0.18 ng/mL eller 30 pmol/L
Analyse spekter	12- 220 pg/mL	5.02 - 150 µU/mL
Analyse volum	100 µL	300 µL
Sted for bioanalyse	Biomarker/Biologicals, Department of Global Metabolism and Pharmacokinetics, sanofi aventis, Frankfurt	Parexel, Bloemfontein; Sør-Afrika
Metodereferanse	VAA43648CH-IB-02	VAL030/01

[336] Ingen analytisk forstyrrelse av insulin glargin på lixisenatid analyser, eller vice versa, ble observert.

9.3.5 PK parametere

[337] De følgende farmakokinetiske parameterne vil utregnes ved å bruke ikke-oppdelte metoder for lixisenatid plasma- og insulin glargin serumkonsentrasjoner etter

enkelddose. Parameterne vil inkludere, men trenger ikke være begrenset av det følgende.

Tabell 85 – Liste over farmakokinetiske parametere og definisjoner

Parametere	Medikament/ analytt	Definisjon/Utregning
C_{max}	Lixisenatid / insulin	Maksimum observert plasma/serum konsentrasjon
T_{max}	Lixisenatid / insulin	Første tid til å nå C_{max}
AUC_{last}	Lixisenatid	Området under kurven av plasmakonsentrasjon versus tid kalkulert ved å bruke trapes-metoden fra tid null til den virkelige tiden, t_{last} (tid som tilsvarer den siste konsentrasjonen over kvantifiseringsgrensen, C_{last})
AUC_{0-24}	Insulin	Området under kurven av serumkonsentrasjon versus tid kalkulert ved å bruke trapes-metoden fra tid null til 24 timer etter dosering
AUC	Lixisenatid	Området under kurven av plasmakonsentrasjon versus tid ekstrapolert til uendelig i henhold til den følgende ligningen:
		$AUC = AUC_{last} + \frac{C_{last}}{\lambda_z}$
CL/F	Lixisenatid	Synlig total kroppsklarering av et medikament fra plasma kalkulert ved å bruke den følgende ligningen:
		$CL/F = \frac{Dose_{gv}}{AUC_{gv}}$
V_z/F	Lixisenatid	Synlig distribusjonsvolum under den terminale (λ_z) fasen utregnet ved å bruke den følgende ligningen:
		$V_z/F = \frac{CL/F}{\lambda_z}$
$t_{1/2z}$	Lixisenatid	Terminal halveringstid assosiert med den terminale stigningen (λ_z) fastsatt i henhold til den følgende ligningen:
		$t_{1/2z} = \frac{0.693}{\lambda_z}$
		hvor λ_z er stigningen av regresjonslinjen til den terminale fasen av kurven av plasmakonsentrasjon versus tid, i semi-logaritmisk skala. Halveringstid utregnes ved å ta regresjonen av minst tre punkt.

9.4 TATT BLODPRØVE VOLUM

[338]

Tabell 86 – Tatt blodprøve volum

Type	Volum per prøve	Prøve antall	Totalt
Serologi	2 mL	1	2 mL
Hematologi	2.7 mL	4	10.8 mL
Koagulering	2 mL	4	8mL
Biokjemi	5 mL	4	20 mL
Prøve for arkivering	15 mL	1	15 mL
Insulin	3 mL	34	102 mL
Lixisenatid	3 mL	28	84 mL
Lixisenatid antistoff	3 mL	3 up to 5 ^{b,c}	9 mL opptil 15 mL
Glukose kalibrering	0.2 mL	104	20.8 mL
Kontinuerlig glukose	2 mL/h	Max. 52	104 mL
β-HCG (hvis kvinne) ^a	0 mL	1	0 mL
plasma-FSH/estradiol (hvis kvinne) ^{a,d}	0 mL	1	0 mL
Totalt		233 opptil 235	375.6 mL
			378.6 mL ^b
			381.6 mL ^c

^a inkludert i serologi
^b For deltagere som er behandlet med GLP-1 agonister før vil ytterligere en prøve tas ved screening
^c For deltagere som tester positivt for anti-lixisenatid antistoffer ved post-studie besøket vil ytterligere en prøve tas 3 til 6 måneder etter PSV
^d hvis i post-menopause i mindre enn 2 år

Tabell 87 – Ytterligere blodprøve volum tatt for repeterte blodlaboratorium undersøkelser

Type	Volum per prøve	Prøve antall	Total
Serologi	2 mL	1	2mL
Hematologi + HbA1C	2.7 mL	1	5.4 mL
Koagulering	2 mL	1	4 mL

Type	Volum per prøve	Prøve antall	Total
Biokjemi	5 mL	1	10 mL
Ytterligere totalt		4	21,4 mL

9.5 METODER FOR Å BESKYTTE BLINDINGEN AV FORSØKET

[339] Ikke relevant

10 DELTAGER SIKKERHET

[340] Etterforskeren er personen med hovedansvar for å ta alle kliniske relevante avgjørelser i tilfeller med sikkerhetsspørsmål. Hvis det er vurdert nødvendig burde meningen til en spesialist forutses innen rimelig tid (f.eks. akutt nyresvikt, anfall, hudutslett, angioneurotisk ødem, hjertestopp, elektrokardiografiske modifiseringer, osv.).

10.1 OVERVÅKING AV UHELDIGE HENDELSER

[341] Alle hendelser vil håndteres og rapporteres i overensstemmelse med alle gjeldene reguleringer, og inkluderes i den endelige kliniske studierapporten.

10.2 DEFINISJONER PÅ UHELDIGE HENDELSER (AE) OG ALVORLIGE UHELDIGE HENDELSER (SAE)

[342] En uheldig hendelse er enhver lei medisinsk hendelse hos en deltager som er blitt administrert et farmasøytisk produkt og som ikke nødvendigvis må ha et kausalt forhold til denne behandlingen.

[343] En alvorlig uheldig hendelse er enhver lei medisinsk hendelse som ved enhver dose:

- Resulterer i død eller;
- Er livstruende eller;
Bemerkning: Uttrykket «livstruende» i definisjonen av «alvorlig» refererer til en hendelse hvor deltageren var i risiko for død på tidspunktet til hendelsen; det refererer ikke til en hendelse som hypotetisk kan føre til død hvis den var mer alvorlig.
- Krever sykehusinnleggelse eller forlenging av eksisterende sykehusinnleggelse eller;

- Resulterer i vedvarende eller betydelig handikap/inhabilitet eller;
- Er en medfødt abnormalitet/fødselsdefekt;
- Er en medisinsk betydningsfull hendelse:

[344] Medisinsk og vitenskapelig vurdering burde benyttes når det bestemmer hvorvidt framskyndet rapportering er passende i andre situasjoner, slik som viktige medisinske hendelser som ikke trenger å være umiddelbart livstruende eller resultere i død eller sykehusinnleggelse, men som kan sette deltageren i fare eller som kan kreve intervensjon for å forhindre én av de andre resultatene listet opp i definisjonen over. Bemerkning: Eksempler på slike hendelser er intensiv behandling ved et akuttmottak eller hjemme for allergisk bronkspasme, bloddyskrasi, anfall, ALT > 3 ULN + total bilirubin > 2 ULN eller asymptomatisk ALT økning \geq 10 ULN som ikke fører til hospitalisering, eller utvikling av medisinhengighet eller medisinmisbruk.

10.3 ETTERFORSKERENS OBLIGASJONER MED HENSYN TIL SIKKERHETSRAPPORTERING

10.3.1 Uheldige hendelser

[345] Alle AEer uten hensyn til alvorlighetsgrad eller relasjon til IP, fra signaturen av det informative samtykket til studieslutt, som definert av protokollen for den deltageren, skal noteres på samsvarende side(r) eller rute(r) inkludert i CRF.

[346] Når det er mulig skal diagnoser eller enkeltsyndromer rapporteres i stedet for symptomer. Etterforskeren skal spesifisere begynnelsesdatoen, intensitet (se definisjoner under), tiltak med hensyn til IP, korrigerende behandling/terapi gitt, ytterligere undersøkelser utført (f.eks. i tilfellet av dermatologisk lesjoner er fotografier påkrevd), utfall og hans/hennes mening om hvorvidt det er en fornuftig mulighet for at den uheldige hendelsen var forårsaket av IP.

[347] Alvorlighet av en AE vurderes som:

- Mild = ingen modifiseringer av daglige aktiviteter og krever ikke obligatorisk korrigerende/symptomatisk behandling
- Moderat = forhindrer normale daglige aktiviteter og/eller krever obligatorisk korrigerende/symptomatisk behandling
- Alvorlig = forhindrer daglige aktiviteter og krever obligatorisk korrigerende/symptomatisk behandling

[348] Abnormaliteter ved laboratorieresultater, vitale tegn eller EKG skal noteres som AE kun hvis:

- Symptomatisk, og/eller
- Krever enten korrigerende behandling eller konsultasjon, og/eller
- Fører til IP avslutning eller modifisering av dosering, og/eller
- Tilfredsstillende et alvorlighetskriterium, og/eller
- Definert som en AE med forhåndsbestemt overvåkning (AEPM) med umiddelbar varsel.

10.3.2 Alvorlig uheldig hendelse

[349] I tilfellet av en alvorlig uheldig hendelse må etterforskeren umiddelbart:

- SENDE (innen 1 arbeidsdag, fortrinnsvis ved fax eller e-post) de(n) signerte og daterte papir siden(e) i Case Report Form (CRF) til representanten for Monitoreringsteamet hvis navn, fax nummer og e-post adresse er synlig på den kliniske forskningsprotokollen.
- VEDLEGGE kopien av alle undersøkelsene utført og datoene da disse undersøkelsene ble utført. Hensyn burde tas for å forsikres om at deltagerens identitet beskyttes og at deltagerens identifikatorer i det kliniske forsøket er skikkelig nevnt på alle kopier av kildedata som gis til Sponsoren. For laboratorieresultater, inkluder laboratoriets normalverdier.
- INNFØR informasjonen relatert til den alvorlige uheldige hendelsen i de egnede rutene av e-CRFen
- All videre dokumentering samt ytterligere informasjon (for laboratoriedata, medvirkende medisiner, deltager status) skal sendes (med fax eller e-post) til Monitoreringsteamet innen 1 arbeidsdag etter kjennskap. I tillegg, burde innsats gjøres for å videre dokumentere hver alvorlig hendelse som er fatal eller livstruende innen uken (7 dager) etter opprinnelig varsel.

10.3.3 Sikkerhetsobservasjoner

[350] Etterforskeren burde gjøre alle egnede tiltak for å forsikre sikkerheten til deltagerne, særlig burde han/hun følge opp utfallet av SAE/AE med forhåndsbestemt overvåkning til den kliniske helbredelsen er fullført og laboratorieresultater har gått tilbake til normalt eller til progresjonen er stabilisert eller død. I alle tilfeller kan dette implisere at observasjoner vil fortsette etter det siste planlagte besøket per protokoll,

og at ytterligere undersøkelser kan etterspørres av Monitoreringsteamet helt til bemerket av sponsoren.

[351] Når behandling er prematurt avsluttet vil deltagerens observasjoner fortsette til studieslutt som definert i protokollen for den deltageren.

I tilfellet av enhver alvorlig uheldig hendelse/AEPM med umiddelbar varslings som etterforskeren gjøres oppmerksom på når som helst etter det kliniske forsøket og vurderes av ham/henne til å være forårsaket av Utprøvningsproduktet med rimelig sannsynlighet, burde dette rapporteres til Monitoreringsteamet.

10.3.4 Uheldige hendelser med forhåndsbestemt overvåkning (AEPM)

[352] Uheldige hendelser som krever forhåndsbestemt overvåkning er AEer (alvorlige eller ikke-alvorlige) som må overvåkes, dokumenteres, og håndteres på en forhåndsbestemt måte beskrevet i protokollen.

[353] For hver bestemte AEPM, vurderes nøye behovet for å samle inn ytterligere spesifikk informasjon som vil påvirke studien og/eller CRF-designet, slik som:

- Forhåndseksisterende relaterte tilstander eller livsstil av interesse for AEen (f.eks. vaner, kardiovaskulære risikofaktorer...),
- Forventet liste over assosierte tegn og symptomer,
- Korrigerende tiltak (f.eks., behandlingsavbrytelse, medvirkende behandling...),
- Diagnostiske tiltak (f.eks. test- eller prosedyre resultat(er)...),
- Ytterligere beskrivende faktorer,
- Sekvele.

10.3.4.1 AEPM med umiddelbar varslings

[354] For disse AEene vil Sponsoren informeres umiddelbart (dvs. innen 1 arbeidsdag), som per SAE varslings beskrevet i seksjon 0, selv om den ikke oppfyller alvorlighetskriterier, ved å bruke de samsvarende sidene i CRFen (som skal sendes) eller ruter i e-CRFen.

- QTC > 500 ms
 - I tilfeller ved forlenging av den automatiske QTc målingen på ≥ 500 ms, bekreftet av en manuell avlesning av etterforskeren, eller en lege delegert av etterforskeren, ved å bruke Fridericia formelen for korrigering av QT, burde deltageren plasseres under tilsyn under spesialiserte omgivelser. Stopp av

administrasjon av utprøvningsproduktet og egnede blodprøver vil tas. Etterfølgende EKG overvåking av deltageren burde deretter utføres på regelmessig og klinisk ansvarlig basis helt til QTc intervallene går tilbake til sikre verdier som fastsatt av Etterforskeren i samsvar med Sponsoren.

- Graviditet
 - Graviditet som inntreffer hos en kvinnelig deltager som er inkludert i det kliniske forsøket. Graviditet vil noteres som en A med forhåndsbestemt overvåking med umiddelbar varsling i alle tilfeller. Det vil kvalifisere som en SAE kun hvis det oppfyller SAE kriterier.
 - Ved graviditet skal IP avsluttes.
 - Oppfølgingen av graviditeten vil være obligatorisk til utfallet er blitt bestemt.
- Symptomatisk overdose med IP
 - En overdose (aksidentell eller intensjonell) med IP er en hendelse som mistenkes av Etterforskeren eller spontant bemerkes av deltageren (ikke basert på symptomatisk IP opptelling) og definert som minst dobbelt den tiltenkte dosen innenfor det tiltenkte terapeutiske intervallet, justert i henhold til medikamentet som testes.
- Pankreatitt og/eller økning av pankreas enzymer (amylase, lipase) $2 > \text{ULN}$ (se også [Seksjon 10.4.2](#))

10.3.4.2 AEPM uten umiddelbar varsling

[355]

- Asymptomatisk overdose med IP (se også seksjonen foran)
- Lokal toleranse
 - Evalueringen av injeksjonsstedet vil standardiseres i henhold til Seksjon 14 (Evaluering av hudrespons). Funn (slik som erytem, ødem, papeler, hardhet, blærer, blemmer) vil graderes i hovedsak i henhold til en Global Irritasjonsscore. En lokal reaksjon ved injeksjonsstedet med en score på ≥ 3 i henhold til vurderingsskalaen vil i tillegg dokumenteres som en AE. Videre må en dermatolog konsulteres hvis en score er > 3 .

- Allergisk eller allergi-lignende reaksjon
 - I tilfellet en deltager opplever en allergisk reaksjon eller en allergi-lignende reaksjon må dette rapporteres som en uheldig hendelse. Ytterligere informasjon oppsamles på spesifikke allergiske reaksjonsskjemaer. Allergiske, eller mulig allergiske reaksjoner vil avgjøres av den Allergisk reaksjon vurderingskomiteen (ARAC, se Seksjon 6.4.1).

10.3.5 Laboratorium abnormaliteter med forhåndsbestemt overvåking

[356] Laboratorium abnormaliteter burde overvåkes, dokumenteres, og håndteres i henhold til det relaterte flytdiagrammet i vedlegget.

Laboratorium abnormaliteter med forhåndsbestemt overvåking som ikke er studie-spesifikke:

- Neutropeni,
- Trombocytopeni,
- Akutt nyresvikt,
- Mistanke om rbdomyolyse.

10.4 SPESIFIKK TIL FORSØKET

10.4.1 Stopp regler

[357] IP administrasjon kan utsettes i opptil 2 t i tilfellet mål-glukosenivået ikke er nådd 4 timer etter starten på innkjøringsfasen (pre-klemme) på Dag 1. Hvis mål-glukosenivået ikke kan etableres innen 6 timer etter starten på innkjøringsfasen, vil besøket avsluttes og deltageren kan planlegges for et nytt doseringsbesøk 1-7 dager senere.

[358] Deltagere som opplever en bekreftet allergisk reaksjon som anses som nært relatert til administrasjonen av IP av Etterforskeren vil trekkes fra studien uten videre behandling.

10.4.2 Overvåking av mistenkt pankreatitt

[359] Fordi noen tilfeller av akutt pankreatitt er rapportert med GLP-1 agonisten exenatid (Byetta), burde deltagere innrullert i denne studien følges for enhver

mistenkt akutt pankreatitt, dvs., med symptomer og/eller tegn på akutt abdominal ubehag.

[360] I tilfellet av alvorlig, vedvarende abdominal smerte, som kan stråle ut til ryggen, ofte med karakteristiske posisjonelle særpreg, med mulig forekomst av kvalme, oppkast, feber og leukocytose, burde videre måling av amylase og lipase utføres. Diagnosen av pankreatitt kan støttes også hvis andre grunner for abdominal smerte utelukkes (dvs., galleblære sykdom, osv.) og forhøyet amylase/lipase ses og i tillegg forandringer i pankreas ses på ultralyd og/eller CT eller MR (med kontrast, som egnet).

[361] Amylase og lipase verdier større en 2-ganger ULN burde tas igjen innen 7 dager. Amylase og lipase verdier større en 3-ganger ULN burde tas igjen innen 48 timer. Hvis verdiene forblir over 2-ganger ULN burde de tas igjen ukentlig helt til de er mindre enn 2-ganger ULN. Amylase og lipase forhøyninger uten assosierte kliniske symptomer burde få en gastroenterologisk vurdering med ytterligere avbildning, som egnet. All laboratoriet eller klinisk dokumentering burde oppsamles. Så snart det er tegn, symptomer og resultater fra undersøkelser som utforsker mistenkt pankreatitt (f.eks., laboratorieresultater, avbildningsrapporter, gastroenterologisk vurderinger, osv.) relatert til mistenkt pankreatitt må etterforskeren dokumentere og rapportere dem på et spesifikt e-CRF skjema.

[362] Med hvilken som helst diagnose av akutt pankreatitt burde utprøvningsbehandlingen og andre potensielt mistenkte medikamenter stoppes og deltageren burde følges videre klinisk.

10.4.3 Lokal toleranse

[363] Alle hudreaksjoner ved IP administrasjonsstedet skal dokumenteres som en uheldig hendelse hvis en score på ≥ 3 observeres i henhold til scoringssystemet beskrevet i (Seksjon 14). Videre må en dermatolog konsulteres hvis en score er > 3 .

10.4.4 Allergisk eller allergi-lignende reaksjon

[364] I tilfellet en deltager opplever en allergisk reaksjon eller en allergi-lignende reaksjon må dette rapporteres som en uheldig hendelse. Ytterligere informasjon oppsamles på spesifikke allergisk reaksjonsskjemaer. Allergiske, eller mulig allergiske reaksjoner vil avgjøres av den allergiske reaksjon vurderingskomiteen (ARAC, se Seksjon 6.4.1).

11. STATISTISKE HENSYN

[365] Materialet i Seksjon 13 av den Kliniske Forsøksprotokollen er grunnlaget for den Statistiske analyseplanen eller et statistisk teknisk dokument for studien. Denne planen vil skisseres før første innrulling og kan revideres under studien for å imøtekomme endringer i den kliniske forsøksprotokollen og for å gjøre forandringer for å tilpasses til uventede problemer i studieutførelsen og data som påvirker de planlagte analysene. Disse revisjonene vil baseres på gjennomgang av studien og data, og en endelig plan vil utstedes for dataene låses.

11.1 BESTEMMELSE AV PRØVESTØRRELSE

[366] Hovedformålet med studien er å vurdere den relative biologiske tilgjengeligheten for insulin glargin og lixisenatid gitt som på-stedet blanding og separate samtidige. Basert på de statistiske analysene fra Eksempel 1 og 2, en verdi på omtrent 0,300 kan forventes for SD_{within} av AUG_{last} for lixisenatid på en naturlig log-transformert skala, mens den for insulin glargin kan forventes å være lavere. For hensikten å regne ut prøvestørrelsen ble innen-deltager SDene mellom 0,25 og 0,35 brukt.

[367] Tabell 88 viser de maksimale unøyaktighetene (i form av 90 % konfidensintervall) for forholdet av justerte geometriske gjennomsnitt (på-stedet blanding versus separat simultant) som vil oppnås med 90 % sikkerhet, for totalt antall deltagere N mellom 16 og 20, ved å anta en sann innen-deltager SD med verdier mellom 0,25 og 0,35 for log AUC.

Tabell 88 – Maksimal unøyaktighet for ethvert parvis forhold

Konfidensnivå: 90%		Maksimum bredde 90 % CI			
Forsikring: 90%		for et observert forhold tilsvarende			
Innen-deltager SD på log skala	Totalt antall deltagere	Maksimal unøyaktighet (%)	0.9	0.95	1
0.250	16	17.4	(0.74;1.09)	(0.78;1.15)	(0.83;1.21)
	18	16.2	(0.75;1.07)	(0.80;1.13)	(0.84;1.19)
	20	15.2	(0.76;1.06)	(0.81;1.12)	(0.85;1.18)
0.275	16	18.9	(0.73;1.11)	(0.77;1.17)	(0.81;1.23)
	18	17.6	(0.74;1.09)	(0.78;1.15)	(0.82;1.21)
	20	16.6	(0.75;1.08)	(0.79;1.14)	(0.83;1.20)
0.300	16	20.5	(0.72;1.13)	(0.76;1.19)	(0.80;1.26)
	18	19.1	(0.73;1.11)	(0.77;1.17)	(0.81;1.24)

	20	17.9	(0.74;1.10)	(0.78;1.16)	(0.82;1.22)
0.325	16	22.0	(0.70;1.15)	(0.74;1.22)	(0.78;1.28)
	18	20.5	(0.72;1.13)	(0.76;1.19)	(0.79;1.26)
	20	19.3	(0.73;1.11)	(0.77;1.18)	(0.81;1.24)
350	16	23.5	(0.69;1.18)	(0.73;1.24)	(0.77;1.31)
	18	21.9	(0.70;1.15)	(0.74;1.22)	(0.78;1.28)
	<u>20</u>	20.6	(0.71;1.13)	(0.75;1.20)	(0.79;1.26)

Unøyaktighet er i form av den relative avstanden (%) til den nedre grensen av 90 % konfidensen fra det observerte forholdet. Distansen til den øvre grensen av 90 % konfidensen fra det observerte forholdet vil være større på grunn av asymmetri. Studiedesign_ 2-sekvenser 2-behandlinger 2-perioder overkrysning.

[368] Med 18 deltagere, hvis den sanne innen-deltager SD er så mye som 0,3, vil behandlingsforholdet estimeres med en maksimal unøyaktighet på 19,1 % (dvs. 90 % CI vil være 0,81 og $1/0,81 = 1,24$ ganger det observerte forholdet), med 90 % sikkerhet. 22 deltagere vil inkluderes for å ha 18 deltagere som fullførere.

11.2 DELTAGERBESKRIVELSE

11.2.1 Disponering av deltagere

[369] Et detaljert sammendrag av deltager tilregnelighet inkludert antall deltagere inkludert, randomisert, eksponert (dvs. mottatt en hvilken som helst mengde av studiemedikamentet), fullført (dvs. deltagere som fullførte alle studiebehandlingsperiodene), avsluttet sammen med hovedgrunnene for avslutningen vil dannes for hver sekvens og for alle deltagerne totalt.

[370] Deltager disponering ved det siste besøket vil presenteres i en liste som inkluderer sekvensgruppe, disponeringsstatus ved slutten av studien med datoen for siste administrasjon av studiemedikament, grunn for avslutning. Alle som trekker seg fra studien som finner sted under eller etter starten på administrasjonen av det første studiemedikamentet, vil fult dokumenteres i hoveddelen av den kliniske studie-rapporten (CSR).

11.2.2 Protokoll avvik

[371] Før låsing av dataene til studien vil avvik fra den kliniske forsøksprotokollen undersøkes relativt til kriterier definert for definisjon av populasjoner (se Seksjon 0) og andre studiekriterier inkludert:

- Inklusjons- og eksklusjonskriterier;
- Behandlings overholdelse;
- Overholdelse med den Kliniske forsøksprotokollen med hensyn til forbudte terapier;
- Overholdelse med den Kliniske forsøksprotokollen med hensyn til intervaller mellom besøk og den totale behandlingsvarigheten; og
- Hvorvidt planlagt aktivitet og sikkerhetsvurdering ble gjennomført, osv.

Avvik dekket vil inkludere men er ikke begrenset til:

- Deltagere uten noen vurderinger (av noen variabler) etter randomisering;
- Deltagere ikke eksponert;
- Deltagere uten noen vurderinger av hovedvariabelen (hvis relevant);
- Deltagere som ble md i studien selv om de ikke tilfredsstilte inklusjonskriteriene;
- Deltagere som utviklet kriterier for å trekke dem under studien men som ikke ble trukket fra studien;
- Deltagere som mottok feil behandling eller feil dose;
- Deltagere som mottok et forbudt medvirkende medikament.

Alvorlige avvik vil listes opp og oppsummeres.

11.3 ANALYSEPOPULASJON

[372] Alle eksklusjoner fra enhver analysepopulasjon (farmakodynamikk, farmakokinetikk og/eller sikkerhet) vil fult dokumenteres i CSRen.

Deltagere ekskludert fra enhver analysepopulasjon vil listes opp med behandlingssekvens, og med grunn for eksklusjon.

All relevant informasjon vil fult dokumenteres i CSRen. Frekvens på deltagere, totalt og per behandling, for analysepopulasjonene vil tabuleres.

[373] For hendelsen hvor deltagere har mottatt behandlinger som er forskjellig fra de som er tildelt i henhold til randomiseringsplanen vil analyser utføres i henhold til den mottatte behandlingen i stedet for i henhold til den randomiserte behandlingen.

11.3.1 Farmakodynamisk populasjon

[374] Alle deltagere uten noen store avvik relatert til administrasjon av studie-medikamentet, og hvor PD parametere er tilgjengelige, vil inkluderes i den farmakodynamiske populasjonen. For deltagere med utilstrekkelige PD-profiler i én

men ikke begge behandlingsperioder, vil parametere fra de tilstrekkelige profilene inkluderes i analysen.

[375] Farmakodynamisk data for insulin glargin for de deltagerne som vil motta (av sikkerhetsgrunner) insulin glulisin innenfor observasjonsperioden på 24 timer etter IP administrasjon, ekskluderes fra evalueringen.

11.3.2 Sikkerhetspopulasjon

[376] Alle deltagere som ble eksponert for enhver sammenlignbar studiebehandling, uten hensyn til mengden av behandling administrert, vil inkluderes i sikkerhetspopulasjonen.

11.3.3 Farmakokinetiske populasjoner

[377] Alle deltagere uten store avvik relatert til medikament administrasjon, og hvor PK parametere vil være tilgjengelige, vil inkluderes i den tilsvarende farmakokinetiske populasjonen (se under).

11.3.3.1 Farmakokinetisk populasjon for insulin glargin

[378] Alle deltagere uten store avvik relatert til medikament administrasjon, og hvor PK parametere vil være tilgjengelige, vil inkluderes i den farmakokinetiske populasjonen for insulin glargin. For deltagere med utilstrekkelige PK profiler for insulin ved én men ikke begge behandlingsperiodene, vil parametere fra de tilstrekkelige profilene inkluderes i analysen.

[379] Den bioanalytiske analysen for insulin glargin forstyrres av andre typer insulin som insulin glulisin. Derfor vil farmakokinetisk data for insulin glargin ekskluderes fra evalueringen fra de deltagerne som mottar (av sikkerhetsgrunner) insulin glulisin innenfor observasjonsperioden på 24 t etter IP administrasjon.

11.3.3.2 Farmakokinetisk populasjon for lixisenatid

[380] Alle deltagere uten store avvik relatert til medikament administrasjon, og hvor PK parametere vil være tilgjengelige, vil inkluderes i den farmakokinetiske populasjonen for lixisenatid. For deltagere med utilstrekkelige PK profiler for lixisenatid ved én men ikke begge behandlingsperiodene, vil parametere fra de tilstrekkelige profilene inkluderes i analysen. Dannelsen av antistoffer påvirker eksponering av lixisenatid, og derfor vil påvisning hos en deltager under studien

føre til eksklusjon av den respektive behandlingsperioden for PK evaluering av lixisenatid.

11.4 DEMOGRAFISK OG BASIS KARAKTERISTIKKER

11.4.1 Demografiske karakteristikk for deltagerne, medisinsk historie og diagnoser

[381] De følgende dataene vil samles inn: kjønn, alder, høyde, vekt og etnisitet. Grunnverdi for kroppsmasseindeks (BMI) per deltager vil utregnes fra pre-doserings kroppsvekt og høyde data:

$$\text{BMI} = \text{body weight [kg]} / (\text{height [m]})^2$$

[382] Alle variabler som omhandler demografiske og bakgrunns karakteristikk vil listes opp individuelt og oppsummeres for sikkerhetspopulasjonen. Avvik fra inklusjonskriterier relatert til medisinsk historie og diagnoser vil listes opp og beskrives individuelt.

11.4.2 Grunnverdier for farmakodynamiske parametere

[383] Ingen.

11.4.3 Grunnverdier for sikkerhetsparametere

[384] For sikkerhetsvariabler vil den siste planlagte verdien før administrasjon av studiemedikamentet innenfor perioden eller innenfor studien, det som er gjeldene for variabelen, tas som grunnverdien. Hvis pre-doserings grunnverdien sjekkes før dosering, vil denne verdien anses som grunnverdien og brukes i statistikken.

11.5 OMFANG AV STUDIEBEHANDLINGSEKSPONERING OG OVERHOLDESE

[385] Detaljer om dosering av studiemedikament og komplementær informasjon vil listes opp individuelt og oppsummeres hvis det egner seg.

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

11.6 TIDLIGERE/MEDVIRKENDE MEDISINERING/TERAPI

[387] Tidligere og medvirkende medisiner/terapi (hvis noen) vil kodes i henhold til Verdens helseorganisasjons Drug Reference List (WHO-DRL, siste versjon i bruk ved låsing av databasen) og vil listes opp individuelt.

[388] Medvirkende insulin-medisiner vil listes opp separat.

11.7 ANALYSE AV FARMAKODYNAMISKE VARIABLER

[389] Alle farmakodynamiske analyser vil inneholde data fra den farmakodynamiske populasjonen (definert i Seksjon 0). Ingen justeringer av alfa-nivået vil gjøres for flere analyser.

[390] For farmakodynamikk av insulin glargin gitt med lixisenatid, vil blodglukose konsentrasjonen og glukose infusjonsraten (GIR) kontinuerlig registreres under klemme-proseduren.

11.7.1 Beskrivelse av farmakodynamiske variabler

[391] For å oppnå sammenlignbarhet mellom deltagere på kroppsvekt-avhengig insulin dosering vil verdier for GIR deles på deltagerens kroppsvekt i kg for analyse. Dermed i det følgende, hvis det ikke nevnes noe annet, referer GIR alltid til kroppsvekt standardisert glukose infusjonsrate.

11.7.1.1 Primær PD variabel

[392] Ingen av PD variablene vil anses som primære.

11.7.1.2 Sekundære PD variabler

[393] De følgende PD variablene vil utledes og anses som sekundære:

- Området under den kroppsvekt standardiserte glukose infusjonsrate tidskurven [GIR-AUC₍₀₋₂₄₎ (mg/kg)]
- Tid (t) til 50 % av GIR-AUC₍₀₋₂₄₎ [T50% - GIR-AUC_(0-24t) (t)]
GIR-AUC(0-24) vil utregnes i henhold til rektangulære regelen for skrittvis konstant funksjon med tidsskala i minutter.

11.7.1.3 Ytterligere PD variabler

[394] De følgende ytterligere PD variablene vil også utledes:

- Maksimum utjevnet kroppsvekt standardisert glukose infusjonsrate [GIR_{max} (mg/kg/min)]
- Tid til GIR_{max} [$GIR-T_{max}(t)$]

Maksimumet av den råe kroppsvekt standardiserte GIR vil være utsatt for støy i GIR justeringen. Dermed vil derivasjonen av GIR_{max} og tid til GIR_{max} baseres på en LOESS (lokalt vektet regresjon i utjevnet punktdiagram) utjevningsteknikk for rå kroppsvekt standardisert GIR data. På grunn av uforventet morfologi av GIR-profilene som kjent ved Lantus, en utjevningsfaktor på 6 % vil brukes (SAS, PROC LOESS, faktor 0,06).

Videre supplerende PD variabler

[395] Videre supplerende parametere vil utledes, som:

- Tid til glukoseinfusjonsslutt vil utledes som det siste tidspunktet etter dosering med GIR over null.
- Tid til slutten av effekt vil utledes som det siste tidspunktet med blodglukose ved 130 mg/dl eller under. Spesielt vil det defineres som tiden til slutten på klemmen (sensurering) hvor blodglukose er ved 130 mg/dl eller under ved klemmeslutt.

Ytterligere PD variabler kan utledes hvis de anses som nødvendige for å tolke resultatene.

11.7.2 Primær PD analyse

[396] Ingen av PD analysene vil anses som primære.

11.7.3 Sekundære analyser/analyser av sekundære variabler

[397] Statistiske analyser vil sammenligne testbehandling (T) med referansebehandling (R).

[398] Før analysen beskrevet under, vil $GIR-AUC_{(0-24)}$ log-transformeres (naturlig log)

[399] Log-transformert $GIR-AUC(0-24)$ vil analyseres med en lineær blandet effektmodell med faste uttrykk for sekvens, periode og behandling

$$\log(\text{parameter}) = \text{sequence} + \text{period} + \text{treatment} + \text{error},$$

og med en ustrukturert R matrise av behandling (i, i) varianser og kovarianser for deltager innen sekvensblokker, ved å bruke SAS PROC MIXED. 90 %

konfidensintervall (CI) for forholdet av behandlingenes geometriske gjennomsnitt (T/R) vil oppnås ved å anslå estimat og 90 % CI for forskjellen mellom behandlingsgjennomsnitt innenfor den lineære blandede effektmodell rammeverket, og deretter konvertere forholdet av geometriske gjennomsnitt ved antilog transformasjon. Ekvivalens vil konkluderes hvis 90 % CI for forholdet er fullstendig innenfor 0,80 til 1,25 ekvivalens referanseintervallet.

[400] Opplister av individuelle forhold (testbehandling versus referansebehandling, T/R) vil fremskaffes med den tilsvarende deskriptive statistikken.

[401] T50%-GIR-AUC₍₀₋₂₄₎ (t) vil analyseres ikke-parametrisk). Cier for behandlingforskjeller i medianer vil utledes ved Hodges-Lehmann metoden.

[402] Fordelingen av T50%-GIR-AUC₍₀₋₂₄₎ verdiene vil representeres ved histogram plott for hver behandling. I tillegg vil et histogram over forskjellene i T50%-GIR-AUC₍₀₋₂₄₎ mellom behandlingene (T-R) fremskaffes.

11.7.3.1 Beskrivende presentasjoner for GIR profiler

[403] Individuell kroppsvekt standardisert GIR (mg/kg/min) vil plottes for rå, utjevnet og kumulativ rå-verdier.

Gjennomsnitt og median av kroppsvekt standardisert GIR-profiler samt gjennomsnitt og median prosentandeler av kumulative profiler (24 t) over tid vil plottes etter behandling.

11.7.3.2 Beskrivende presentasjoner for utledete PD parametere

[404] PD parametere vil listes opp individuelt, og deskriptiv statistikk vil genereres etter behandling.

11.7.3.3 Sammenligning av behandling for videre PD parametere

[405] Behandlingsforhold (T/R) med konfidensgrenser vil utledes for maksimum standardisert glukose infusjonsrate [GIR_{max} (mg/kg/min)] ved å bruke tilsvarende lineær blandet effektmodell som beskrevet over. Utforskende sammenligninger mellom behandlinger vil baseres på konvensjonelle bioekvivalenskriterier (90 % konfidensgrenser 0,80 til 1,25).

[406] Fordelingen av GIR-T_{max} verdier vil representeres ved histogram plott for hver behandling. I tillegg vil et histogram over forskjeller i GIR-T_{max} mellom behandlinger fremskaffes.

11.7.3.4 Ytelse av klemmen

[407] Individuelle profiler av blodglukose konsentrasjoner vil plottes. Varighet av klemmen vil utledes per klemme som tiden mellom dosering og klemmeslutt i timer.

[408] Individuell variabilitet av blodglukose per klemme vil utledes som variasjonskoeffisienten (CV%) av blodglukoseverdier mellom individuell start og individuell slutt på klemmen. Individuelt gjennomsnittlig blodglukosenivå per klemme vil utledes som det aritmetiske gjennomsnittet av blodglukoseverdier mellom individuell start og individuell slutt på klemmen.

[409] Parametere vil listes opp individuelt og oppsummeres beskrivende innenfor behandlingen.

11.8 ANALYSE AV SIKKERHETSDATA

[410] Sikkerhetsevalueringen vil baseres på gjennomgang av individuelle verdier (potensielt klinisk signifikante abnormaliteter), deskriptiv statistikk (oppsummerings-tabeller, grafikk) og, hvis det trengs, statistiske analyser (egnete estimeringer, konfidensintervall). «Potensielt klinisk signifikante abnormaliteter» (PCSA) kriterier vil brukes i henhold til standardkriterier fra sanofi-aventis. Kriterier vil dokumenteres i den statistiske analyseplanen til studien. Sikkerhetsanalysen vil utføres i henhold til sanofi-aventis standarder relatert til analyserer og rapportering av sikkerhetsdata fra kliniske forsøk.

[411] Alle sikkerhetsanalyser vil inneholde data fra sikkerhetspopulasjonen.

[412] For alle sikkerhetsdata vil observasjonsperioden deles inn i segmenter av tre forskjellige typer:

- Pre-behandlingsperioden defineres som tiden mellom når deltageren gir informativt samtykke og den første administrasjonen av det sammenlignbare studiemedikamentet.
- På-behandlingsperioden defineres som tiden fra (første) administrasjon av studiemedikamentet opptil 72 timer senere.
- Post-behandlingsperioden defineres som tiden etter på-behandlingsmetoden til enten (første) administrasjon av studiemedikamentet i neste periode eller til slutten av oppfølgingsperioden.

11.8.1 Uheldige hendelser

[413] Alle AE vil kodes ved å bruke MedDRA (siste versjon i bruk når databasen låses).

[414] De følgende opplistingene vil fremskaffes for alle uheldige hendelser:

- Opplisting av alle uheldig hendelser (etter deltagere)
- Opplisting av kommentarer relatert til uheldige hendelser

11.8.1.1 Definisjoner

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

- Pre-behandlingsperioden defineres som tiden mellom når deltageren gir informativt samtykke og den første administrasjonen av det sammenlignbare studiemedikamentet.
- På-behandlingsperioden defineres som tiden fra (første) administrasjon av studiemedikamentet opptil 72 timer senere.
- Post-behandlingsperioden defineres som tiden etter på-behandlingsmetoden til enten (første) administrasjon av studiemedikamentet i neste periode eller til slutten av oppfølgingsperioden.

Behandlingsrelaterte uheldige hendelser

[416] Alle AE vil klassifiseres som følgende:

- Behandlingsrelaterte uheldige hendelser (TEAEer): Enhver AE med begynnelse (inkludert forverring) under en på-behandlingsperiode
- Ikke-behandlingsrelaterte uheldige hendelser (NTEAEer): Enhver AE som ikke er klassifisert som en TEAE#
- Pre-behandlings AEer, definert som AEer som utvikler seg (eller forverres) under pre-behandlingsperioden før første dose av sammenlignbart studiemedikament
- Post-behandlings Ar, definert som AEer som utvikler seg under en post-behandlingsperiode uten forverring under en på-behandlingsfase.

Anvisning til behandlinger

[417] Av analysehensikter vil hver TEAE anvises til den siste behandlingen gitt før begynnelsen (eller forverringen) av AEen. Hvis en TEAE utvikler seg under én

behandling og forverres under en senere behandling, vil den anses som behandlingsrelatert for begge behandlingene.

Manglende informasjon

[418] I tilfeller av manglende eller inkonsekvent informasjon, vil en AE telles som en TEAE, med mindre den tydelig kan utelukkes som en TEAE (f.eks. ved partielle datoer eller annen informasjon).

[419] Hvis start-datoen for en AE er ufullstendig eller manglende, vil den antas å ha oppstått etter første administrasjon av studiemedikamentet med mindre en ufullstendig dato indikerer at AEen startet før behandlingen.

11.8.1.2 Behandlingsrelaterte uheldige hendelser

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

- Oversikt over TEAEer (antall og prosentandel av deltagere med minst én TEAE, alvorlig TEAE, TEAE som fører til avslutning, død (hvis noen))
- Oppsummering av alle behandlingsrelaterte uheldige hendelser etter primær systemorgan klasse og fortrukket uttrykk (antall og prosentandel av deltagere med minst én TEAE) («i-tekst tabell»)
 - Tabell uten antall hendelser (for hoveddelen av den kliniske studierapporten)
 - Tabell med antall hendelser (for appendiks av den kliniske studierapporten)
- Opplisting av deltagere som fremviser behandlingsrelaterte uheldige hendelser etter behandling, systemorgan klasse og foretrukket uttrykk

11.8.1.3 Død, alvorlige og andre signifikante uheldig hendelser

[421] I tilfellet av enhver hendelse, vil død, alvorlig Aer, og andre signifikante AEer listes opp individuelt og beskrives i studierapporten i detalj.

11.8.1.4 Uheldige hendelser som fører til behandlingsavslutning

[422] I tilfellet av enhver hendelse vil individuelle deltagerlister lages for alle uheldige hendelser som fører til behandlingsavslutning.

11.8.2 Kliniske laboratorieevalueringer

11.8.2.1 Hematologi og biokjemi data

[423] Laboratorium sikkerhetsdata vil måles på D1 av hver periode og ved EOS. Per timeplan vil disse sikkerhetsparameterne ikke vurderes under på-behandlingsperioden.

[424] Verdiene som skal brukes som grunnverdier (hematologi og biokjemi) vil være verdiene tatt på D1 pre-dosering i den første behandlingsperioden. Hvis noen av de planlagt grunnverdi-testene tas igjen for noen deltagere, vil de siste undersøkte verdiene anses som grunnverdier, forutsatt at de ble tatt før den første IP administrasjonen.

[425] D følgende tabellene og opplistingene vil fremskaffes:

- En spesifikk opplisting av individuelle data fra deltagere med post-baseline PCSA vil fremskaffes, sortert etter funksjon og tidspunkt av målingen.
- Alle individuelle data, inkludert verdier kontrollert på nytt, for planlagt hematologi og biokjemi, vil listes opp etter biologisk funksjon og tidspunkt for måling. Hvis noen, vil data fra uplanlagte laborietester også inkluderes i denne opplistingen. I disse individuelle opplistingene, vil individuell data flagges når de er lavere eller høyere enn de nedre eller øvre laboriegrensene og/eller når de når den absolutte grensen for PCSA kriterier, når definert.
- En opplisting over leverfunksjonsdata for deltagere som opplevde minst ett tilfelle av $ALT > 3ULN$ og minst et tilfelle av total bilirubin $> 2 ULN$ under studien med minst en av dem etter første dosering, vil også fremskaffes. Leverfunksjonsdata vil uttrykkes som multipler av gjeldene ULN
- En opplisting med deltagere med konjugert bilirubin $> 35\%$ total bilirubin og total bilirubin $> 1,5 ULN$ vil fremskaffes
- En opplisting relatert til økning av $ALT \geq 2 ULN$ vil fremskaffes, inkludert særlig informasjonen om medikamentinntak, medisinsk og kirurgisk historie, alkohol vaner, triggerfaktorer, hendelsesdetaljer med ALT verdier, assosierte tegn og symptomer.
- Deskriptiv statistikk per behandling for rådata og forandringer fra tidligere grunnverdier
- En opplisting av utenfor rekkevidde-definisjoner vil fremskaffes.

I opplistingene av deltagere med PCSAer vil leverfunksjonsdata, CPK og eosinofiler uttrykkes som multipler av den tilsvarende ULN.

11.8.2.2 Urinanalysedata

[426] Alle kvalitative urintestresultater (dipstick), inkludert verdier kontrollert på nytt, vil listes opp.

11.8.3 Vitale tegn

11.8.3.1 Blodtrykk og hjerterytme

[427] Hjerterytme og systolisk og diastolisk blodtrykk (SBP og DBP) måles etter 10 minutter i liggende, hvilende posisjon og også etter 3 minutter i stående posisjon, men unntak av når de er festet til Biostatoren.

Verdiene som skal brukes som grunnverdiene vil være D1 pre-dosering vurderingsverdiene for hver behandlingsperiode. Hvis noen av de planlagte basis-testene gjentas for noen deltagere, vil de siste kontrollerte verdiene anses som grunnverdier, forutsatt at de ble tatt før IP administrasjon.

For hjerterytme og blodtrykk, vil ortostatisk forskjeller utregnes som forandringen fra liggende til stående posisjon.

For alle parametere vil en «På-Behandling» analyse utføres inkludert alle uplanlagte verdier og kontrollerte verdier. De følgende tabellene og opplistingene vil fremskaffes:

- Oppsummeringstabeller av antall deltagere med PCSAer vil fremskaffes som insidenstabeller av post-basis PCSAer, uten hensyn til den normale eller abnormale statusen ved baseline
- For hjerterytme og blodtrykk (liggende og stående posisjoner), vil rådata og forandringer fra baseline (kun liggende posisjon) oppsummeres ved deskriptiv statistikk, for type måling (posisjon), hvert parameter og tidspunkt, basert på planlagte pre-doseringsmålinger og de definerte basisverdiene
- All individuell data, inkludert uplanlagte og verdier kontrollert på nytt, vil listes opp (liggende, stående ortostatisk forskjeller). I opplistingene vil verdier flagges når de når grensene for PCSA kriterier når definert
- En opplisting av data for individuelle post-baseline PCSA vil fremskaffes
- Kommentarer relatert til vitale tegn vurderinger vil også listes opp i Appendiksen, hvis noen.

11.8.3.2 Kroppsvekt, kroppsmasseindeks, og kroppstemperatur

[428] Verdiene som skal brukes som grunnverdier for kroppsvekt og BMI vil være verdiene oppsamlet på D1 av TP1. Verdiene som skal brukes som grunnverdier for kroppstemperatur vil være verdiene oppsamlet på D1 av TP. Individuelle data vil listes opp inkludert flagg (kun vekt) for verdier når de når grensene for PCSA kriterier.

11.8.4 EKG

[429] Hjerterytme, PQ-, QRS-, og QT-intervaller og korrigert QT (QTc) fra automatisk avlesning vil analyseres som råe parameterverdier og forandring fra grunnverdier.

[430] Verdiene som skal brukes som grunnverdier vil være verdien fra Dag 1 pre-dosering for hver periode. Hvis noen av de planlagte grunnverdi-testene repeteres for noen deltagere vil de kontrollerte verdiene anses som grunnverdier, forutsatt at de ble tatt før administrasjon av medikamentet i den perioden.

[431] For alle parametere vil en på-behandlingsanalyse utføres ved å bruke alle post-baseline evalueringer gjort i løpet av på-behandlingsperioden, inkludert verdier kontrollert på nytt. Antall deltagere med post-baseline PCSA vil fremskaffes i oppsummeringstabeller uten hensyn til den normale eller abnormale statusen ved baseline, etter behandlingsgruppe.

[432] Rådata for alle parametere vil oppsummeres ved deskriptiv statistikk etter parameter, behandling, besøk og tidspunkt for måling.

[433] Individuelle data, inkludert verdier kontrollert på nytt, vil listes opp, sortert etter behandling, deltager, besøk og tidspunkt for måling. I alle opplistingene vil verdier som når grensene for PCSA kriterier flagges.

[434] En opplisting av individuelle data fra deltagere med post-baseline PCSA vil fremskaffes, sortert etter type måling og sortert etter periode, deltager, besøk og tidspunkt for måling.

[435] I tillegg, en separat opplisting av hjerteprofiler for deltagere med forlenget QTc (> 450 ms for menn og > 470 ms for kvinner) eller forandringer fra baseline i QTc > 60 ms (for menn og kvinner) og en opplisting av deltagere med minst én abnormalitet i kvalitativ evaluering (dvs. abnormal EKG) etter den 1. doseringen vil også fremskaffes.

11.8.5 Andre relaterte sikkerhetsparametere

11.8.5.1 Anti-lixisenatid antistoffer

[436] Hvis det egner seg vil det fremskaffes en oppsummeringstabell med antall deltagere som utvikler anti-lixisenatid antistoffer under studien. Individuell opplisting av deltagere vil fremskaffes. Kommentarer, hvis noen, vil listes opp i appendiksen.

Håndtering av data for anti-lixisenatid antistoffer

[437] Anti-lixisenatid antistoff data vil fremskaffes av sanofi-aventis / Global metabolisme og farmakokinetikk.

[438] Databasen vil låses etter tilgjengelighet for anti-lixisenatid antistoffnivåer ved post-studiebesøket. Hvis deltagere er positive for lixisenatid antistoffer ved dette post-studiebesøket (PSV), vil databasen låses opp for å laste opp anti-lixisenatid antistoff data oppnådd fra oppfølgingsbesøket (FUV).

[439] Alle resultater for anti-lixisenatid antistoffer, inkludert data fra PSV og FUV vil være innebefattet i den endelige databasen for denne studien og vil være dekket av den endelige analysen av denne studien

11.8.5.2 Fysisk undersøkelse

[440] Opplisting av kommentarer relatert til fysisk undersøkelse vil fremskaffes, hvis noen.

11.8.5.3 Lokal toleranse ved injeksjonsstedet

[441] Frekvens distribusjoner etter behandling vil fremskaffes for nivåer av lokal toleranse ved injeksjonsstedet. Individuelle data vil listes opp.

11.8.5.4 Allergiske reaksjoner

[442] Ethvert tilfelle av allergiske reaksjoner vil dokumenteres som uheldige hendelser med detaljert komplementær informasjon. Alle tilfeller vil beskrives i detalj i den kliniske studierapporten.

[443] Individuelle tilfeller og all komplementær informasjon vil listes opp.

Allergisk medisinsk historie og familie medisinsk historie

[444] Allergisk medisinsk historie og familie medisinsk historie skal dokumenteres for deltagere med ethvert tilfelle av potensiell allergiske reaksjoner. Alle detaljer ved

den allergiske medisinske historien og ved den allergiske familie medisinske historien vil listes opp på individuell basis.

11.9 ANALYSE AV FARMAKOKINETISK DATA

11.9.1 Farmakokinetiske parametere

[445] Listen over PK parametere er listet opp i Seksjon 0. I tillegg vil $T_{50\%}$ - $AUC_{(0-24)}$ for insulin utledes i sammenheng med den statistiske analysen.

11.9.2 Statistisk analyse

[446] Farmakokinetiske parametere for lixisenatid og insulin glargin vil 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.

[447] Alle farmakokinetiske analyser vil inneholde data fra den tilsvarende farmakokinetiske populasjonen som definert i Seksjon 0. Ingen justeringer av alfa-nivået vil gjøres for flere analyser.

[448] Statistiske analyser vil sammenligne testbehandlingen (T) versus referansebehandlingen (R).

11.9.2.1 Analyse av behandlingsforhold

[449] Før alle analysene beskrevet under, vil C_{max} , AUC_{last} og AUC verdier log-transformeres (naturlig log). Analysen vil utføres for C_{max} , AUC_{last} og AUC for lixisenatid og for AUC_{0-24} for insulin glargin.

[450] Log-transformerte parametere vil analyseres med en lineær blandet effektmodell med faste uttrykk for sekvens, periode og behandling

$$\log(\text{parameter}) = \text{sequence} + \text{period} + \text{treatment} + \text{error},$$

og med en ustrukturert R-matrise for behandling (i, i) varianser og kovarianser for deltager innenfor sekvensblokker, ved å bruke SAS PROC MIXED.

[451] For disse parameterne vil estimat og 90 % konfidensintervall (CI) for forholdet av behandlingenes geometriske gjennomsnitt (Test/Referanse) oppnås ved å beregne estimat og 90 % CI for forskjellen mellom behandlingsgjennomsnitt innenfor rammeverket til den lineære blandet effektmodellen, og deretter konvertere til forholdet av geometriske gjennomsnitt ved antilog transformasjon. Bioekvivalens vil

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

[452] Opplister av individuelle behandlingsforhold (T/R) vil fremskaffes med tilsvarende deskriptiv statistikk.

11.9.2.2 $T_{50\%}$ - $AUC_{(0-24)}$ for insulin

[453] Fordelingen av $T_{50\%}$ - $AUC_{(0-24)}$ verdier for insulin vil representeres ved histogramplott for hver behandling. I tillegg vil et histogram over forskjellene i $T_{50\%}$ - $AUC_{(0-24)}$ mellom behandlingene (T-R) fremskaffes.

$T_{50\%}$ - $AUC_{(0-24)}$ (t) vil analyseres ikke-parametrisk. CIs for behandlingsforskjeller i median vil utledes ved Hodges-Lehmann metoden.

11.9.2.3 T_{max} for lixisenatid

[454] T_{max} vil oppsummeres etter spekter og median for hver behandling.

Fordelingen av T_{max} verdier vil representeres ved histogramplott for hver behandling. I tillegg vil forskjeller i T_{max} mellom behandlingene (T-R) fremskaffes.

11.10 PK/PD analyse

[455] Hvis det egner seg vil grafiske fremvisninger (f.eks. punktdiagram) lages for å utforske PK/PD forhold.

11.11 MIDLERTIDIG ANALYSE

[456] Ingen midlertidig analyse er planlagt.

12 ETISKE OG REGULATORISKE STANDARDER

12.1 ETISKE PRINSIPPER

[457] Dette kliniske forsøket vil utføres i henhold til prinsippene fastsatt av den 18. World Medical Assembly (Helsinki, 1964) og all gjeldene forandringer fastsatt av World Medical Assemblies, og ICH retningslinjene for God klinisk praksis (Good Clinical Practice, GCP).

12.2 LOVER OG REGULERINGER

[458] Dette kliniske forsøket vil utføres med alle internasjonale lover og reguleringer og, nasjonale lover og reguleringer i lande(ne) hvor det kliniske forsøket utføres, samt alle gjeldene retningslinjer.

12.3 INFORMATIVT SAMTYKKE

[459] Etterforskeren (i henhold til gjeldene regulatoriske krav), eller en person designert av Etterforskeren under Etterforskerens ansvar, skal fullstendig informere deltageren om alle relevante aspekter ved det Kliniske forsøket inkludert skriftlig informasjon som gir tillatelse/velvillig mening fra Etikk komiteen (IRB/IEC) og helsemyndighetene. Alle deltagere skal informeres i den største utrekning som det er mulig om studien, på språk og med uttrykk som de er i stand til å forstå.

[460] For en deltagers deltagelse i det Kliniske forsøket, skal det skriftlige informative samtykket underskrives, navn fylles inn og personlig dateres av deltageren eller av deltagerens juridisk akseptable representativ, og av personen som utførte diskusjonen om det informative samtykket. En kopi av det signerte og daterte skriftlige informative samtykkeskjemaet vil gis til deltageren. Det informative samtykkeskjemaet brukt av Etterforskeren for å få deltagerens informative samtykke må være gjennomgått og godkjent av Sponsoren før innsendelse til den gjeldende Etske komiteen (IRB/IC) og helsemyndighetene for godkjenning/velvillig mening.

14.3.1 INSTITUTIONAL REVIEW BOARD / INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC)

[461] Som påkrevd av lokale reguleringer må Etterforskeren eller Sponsoren sende inn denne Kliniske forsøksprotokollen til den gjeldende Etske komiteen og helsemyndigheter, og må videresende til de respektive andre avdelingene en kopi av den skriftlige og daterte godkjennelsen/velvillige meningen signert av Formannen med anordningen til den Etske Komiteen og Helsemyndighetene.

[462] Det kliniske forsøket (studiekode, Klinisk forsøksprotokoll tittel og versjonsnummer), de gjennomgåtte dokumentene (Klinisk forsøksprotokoll, Informativt Samtykkeskjema, Etterforskerens brosjyre, Etterforskerens CV, osv.) og datoen for gjennomgangen skal tydelig fremkomme på den skriftlige (IRB/IEC) og helsemyndighetens godkjennelse/velvillig mening.

[463] Undersøkellesproduktet vil ikke frigjøres fra studiestedet og etterforskeren vil ikke starte studien før den skriftlige og daterte godkjennelsen/velvillige meningen mottas av Etterforskeren og Sponsoren.

Under det kliniske forsøket skal enhver forandring eller modifisering av den Kliniske forskningsprotokollen sendes inn til den Etske komiteen (IRB/IEC) og helsemyndighetene før de implementeres, med mindre forandringen er nødvendig for å fjerne en umiddelbar fare for deltagerne, i hvilket tilfelle IRB/IEC skal informeres så fort som mulig. Det skal også informeres om enhver hendelse som sannsynligvis vil påvirke sikkerheten til deltagerne eller den fortsatte utførelsen av det Kliniske forsøket, spesielt enhver forandring i sikkerhet. Alle oppdateringer til Etterforskerens brosjyre vil sendes til den Etske komiteen (IRB/IEC).

[464] En fremgangsrapport sendes til den Etske komiteen (IRB/IEC) og helsemyndighetene minst årlig og en oppsummering av forsøkets resultater ved slutten av det Kliniske forsøket.

13. BRUK AV DATASTYRTE SYSTEMER

[465] Datastyrt systemer brukt under de forskjellige delene av studien er:

- For datainnskrivning og håndtering av aktiviteter, Oracle Clinical RDC versjon 4.5.3
- For farmakokinetiske aktiviteter, WinNonlin, PKDMS
- For bioanalytiske data, WATSON
- For statistiske aktiviteter, SAS® (versjon 9.1, SAS Institute, NC USA)
- For farmakoårvåkenhet aktiviteter, Clintrace
- For overvåkingsaktiviteter, IMPACT
- For medisinske skriveaktiviteter, DOMASYS.

[466] Data lasting planlegges for PD, lab og for anti-lixisenatid antistoff data fra dette kliniske forsøket.

14. EVALUERING AV HUDRESPONSER

[467] Reaksjoner til de respektive injeksjonene vil dokumenteres på case oppgaver gjennom et numerisk scoresystem definert under:

Global irritasjonsscore:

Score	Definition
0	Ingen reaksjon
1	Så vidt synlig erytem
2	Mild: svakt erytem med eller uten svakt ødem
3	Moderat: moderat erytem, ødem, med eller uten papeler

Score	Definition
4	Intens: markert erytem, ødem, hardhet, med eller uten papeler
5	Alvorlig: intens erytem med ødem, blærer eller blemmer

[468] Alle reaksjoner med en score ≥ 3 vil rapporteres som uheldige hendelser i case oppgavene.

15. BIBLIOGRAFISKE REFERANSER

[469]

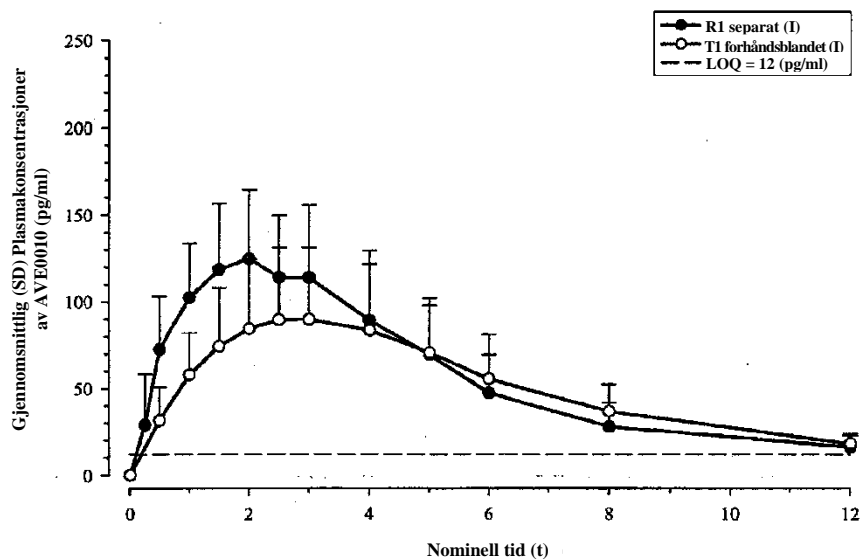
1. American Diabetic Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:5-19
2. Samspon HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al. Second symposion on the definition and management of anaphylaxis: summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 117(2):391-397
3. Farmasi Manual

Patentkrav

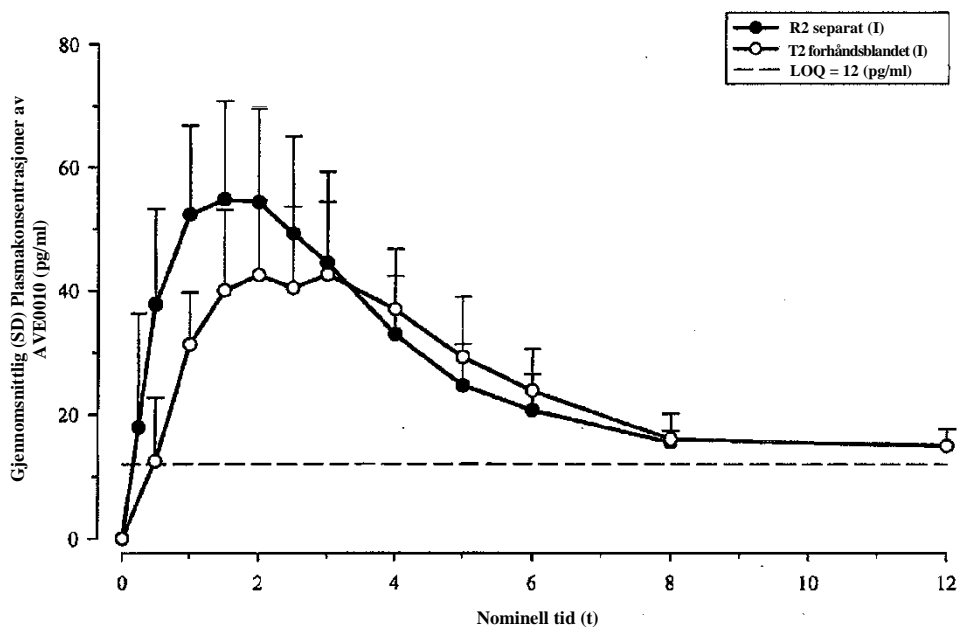
1. Farmasøytisk preparat, for bruk i behandlingen av diabetes mellitus type 1 eller 2, hvor nevnte farmasøytiske preparat inneholder
 - (a) desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og
 - (b) insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor konsentrasjonen av forbindelse (a) er innenfor spekteret på 33 – 44 µg/ml, og hvor konsentrasjonen av forbindelse (b) er innenfor spekteret på 57 – 66 U/ml, og hvor preparatet er blandet på-stedet på behandlingsdagen.
2. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, for bruk i behandlingen av diabetes mellitus type 2 ved administrasjon av en dose på 0,25 – 1,5 U/kg av forbindelse (b) og 0,05 – 0,5 µg/kg av forbindelse (a).
3. Farmasøytisk preparat for bruk ifølge krav 2, hvor preparatet administreres parenteralt.
4. Farmasøytisk preparat for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 2 til 3, hvor personen som skal behandles er en voksen person.
5. Farmasøytisk preparat for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 2 til 4, hvor personen som skal behandles er overvektig.
6. Farmasøytisk preparat for bruk ifølge krav 5, hvor personen har en kroppsmasseindeks på minst 30.
7. Farmasøytisk preparat for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 2 til 6, hvor diabetes mellitus type 2 ikke er tilstrekkelig kontrollert med insulin alene.
8. Farmasøytisk preparat for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 2 til 7, hvor personen som skal behandles har en HbA1c verdi innenfor spekteret på 7 % til 10 % og/eller en fastende plasmaglukosekonsentrasjon på minst 7 mmol/l og/eller en 2 timers post-prandial plasmaglukose på minst 11,1 mmol/l.

9. Farmasøytisk preparat for bruk ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor en dose på 0,4 U/kg av forbindelse (b) og 20 µg av forbindelse (a) administreres.

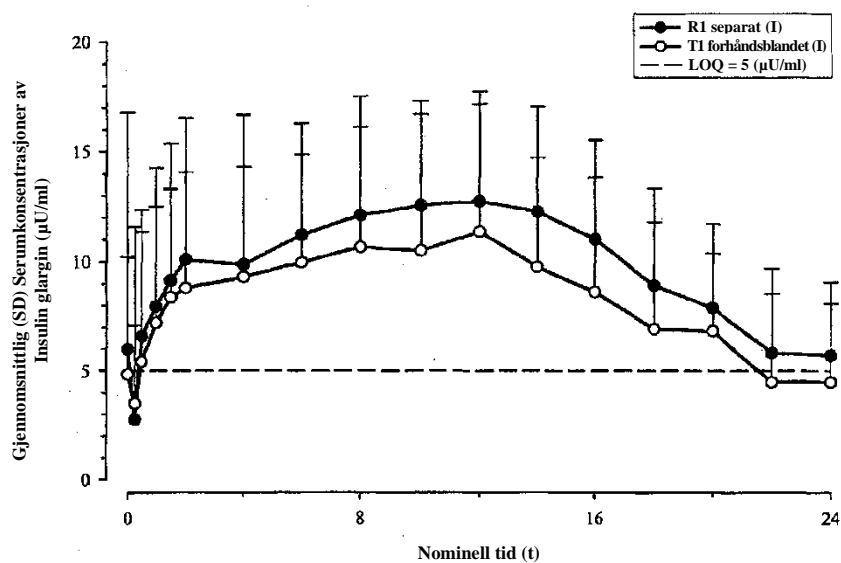
Figurer 1 – Gjennomsnittlig (SD) plasmakonsentrasjon av Lixisenatid for behandling R1 og T1 på lineære skalaer



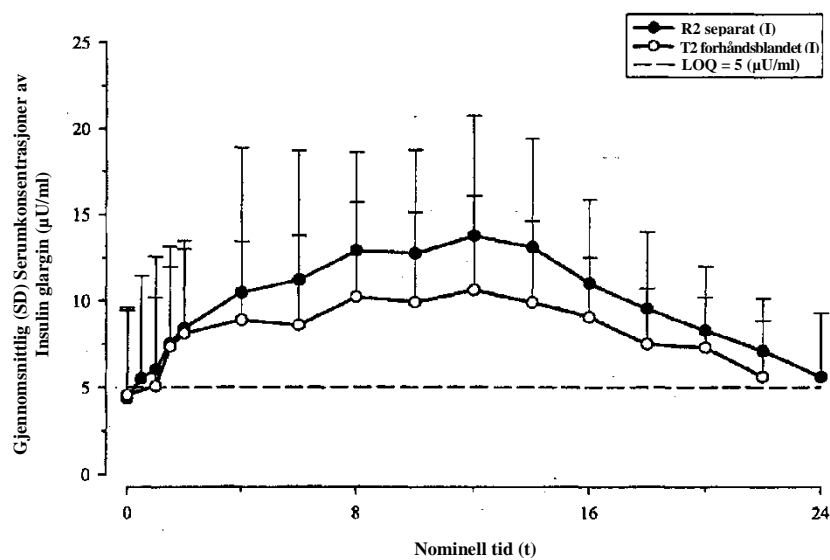
Figurer 2 – Gjennomsnittlig (SD) plasmakonsentrasjon av Lixisenatid for behandling R2 og T2 på lineære skalaer



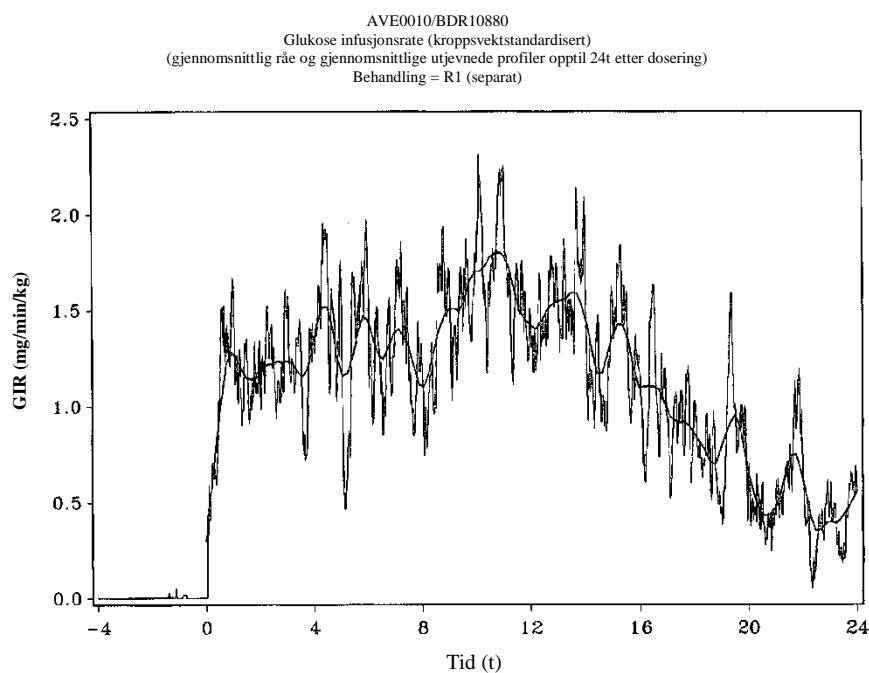
Figurer 3 – Gjennomsnittlig (SD) serumkonsentrasjon av Insulin Glargin for behandling R1 og T1 på lineære skalaer



Figurer 4 – Gjennomsnittlig (SD) serumkonsentrasjon av Insulin Glargin for behandling R2 og T2 på lineære skalaer



Figurer 5 – GIR (gjennomsnittlig råe og gjennomsnittlig utjevnete profiler) - Behandling = R1 (separat)

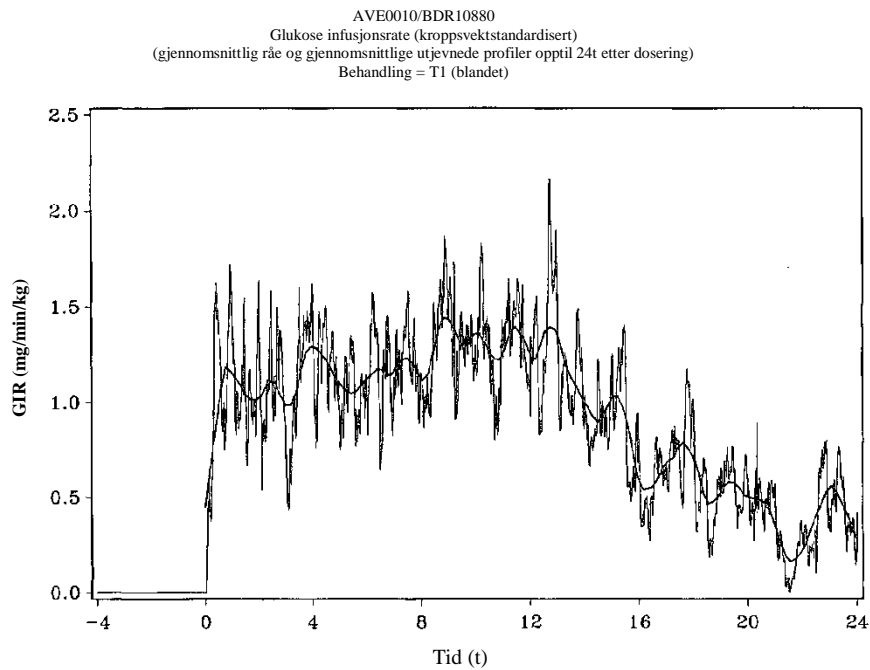


GIR = kroppsvektstandardisert Glukose infusjonsrate

Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt av 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt.

R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av en forhåndsblendet formulering

Figurer 6 – GIR (gjennomsnittlig råe og gjennomsnittlig utjevne profiler) - Behandling = T1 (blandet)

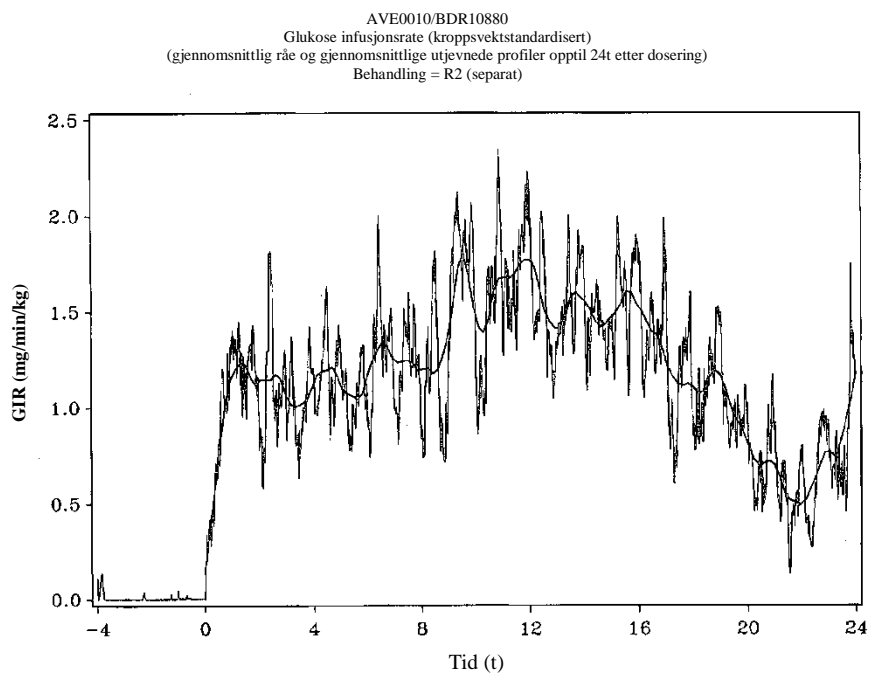


GIR = kroppsvektstandardisert Glukose infusjonsrate

Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt av 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt.

R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av en forhåndsblandet formulering

Figurer 7 – GIR (gjennomsnittlig råe og gjennomsnittlig utjevnete profiler) – Behandling = R2 (separat)

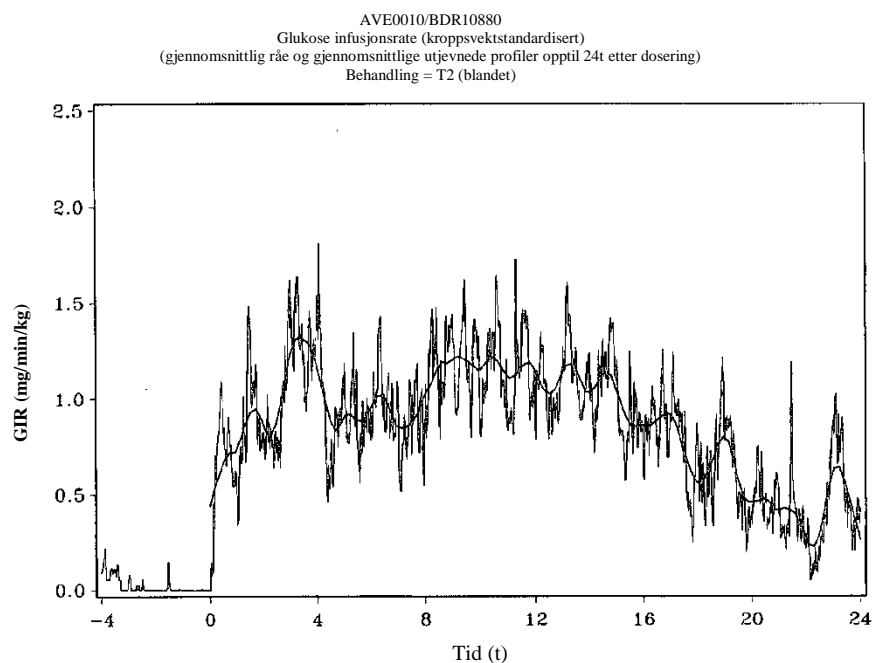


GIR = kroppsvektstandardisert Glukose infusjonsrate

Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt av 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 $\mu\text{g}/\text{kg}$ og 0,100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lixisenatid respektivt.

R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av en forhåndsblandet formulering

Figurer 8 – GIR (gjennomsnittlig råe og gjennomsnittlig utjevne profiler) – Behandling = T2 (blandet)

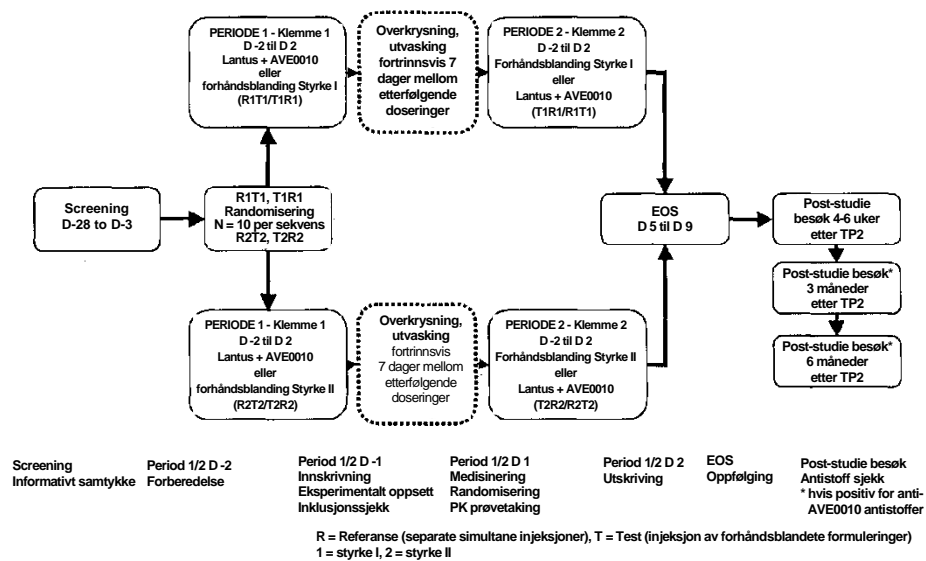


GIR = kroppsvektstandardisert Glukose infusjonsrate

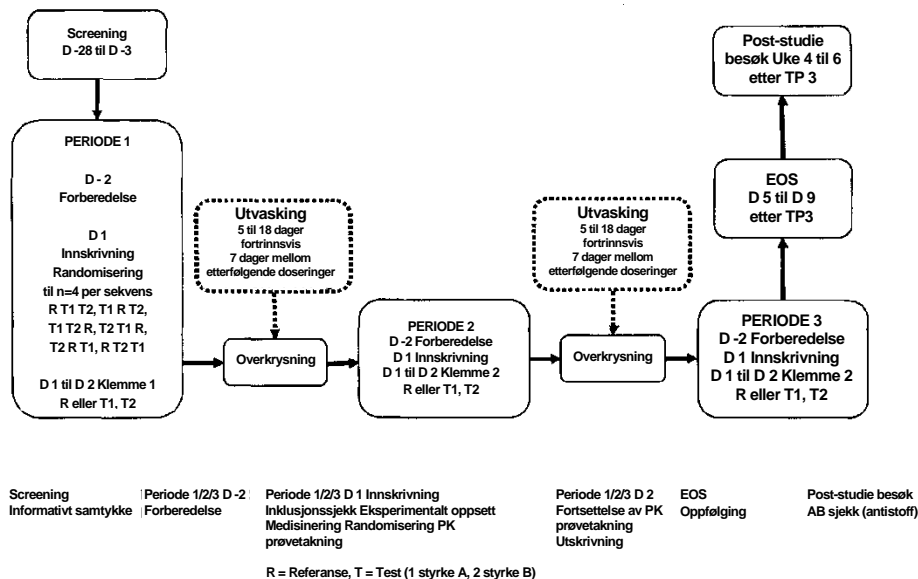
Styrke 1 (R1 og T1) og Styrke 2 (R2 og T2) er behandlinger per kg kroppsvekt av 0,4 U/kg insulin glargin kombinert med 0,264 µg/kg og 0,100 µg/kg lixisenatid respektivt.

R1 og R2 er separate simultane injeksjoner; T1 og T2 er injeksjoner av en forhåndsblandet formulering

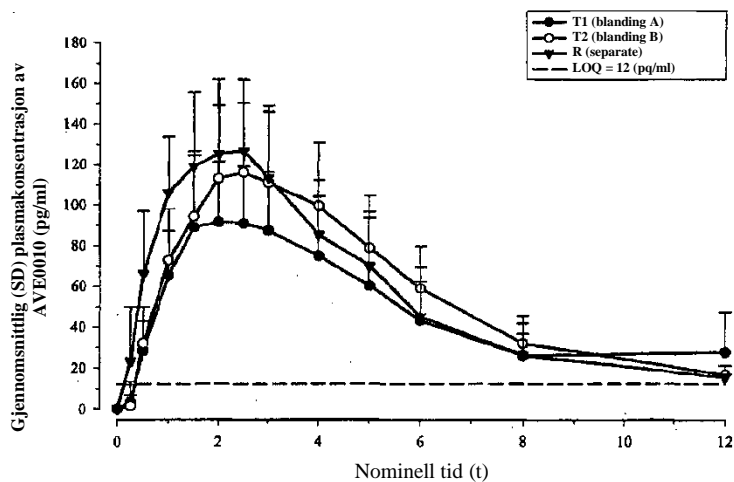
Figurer 9



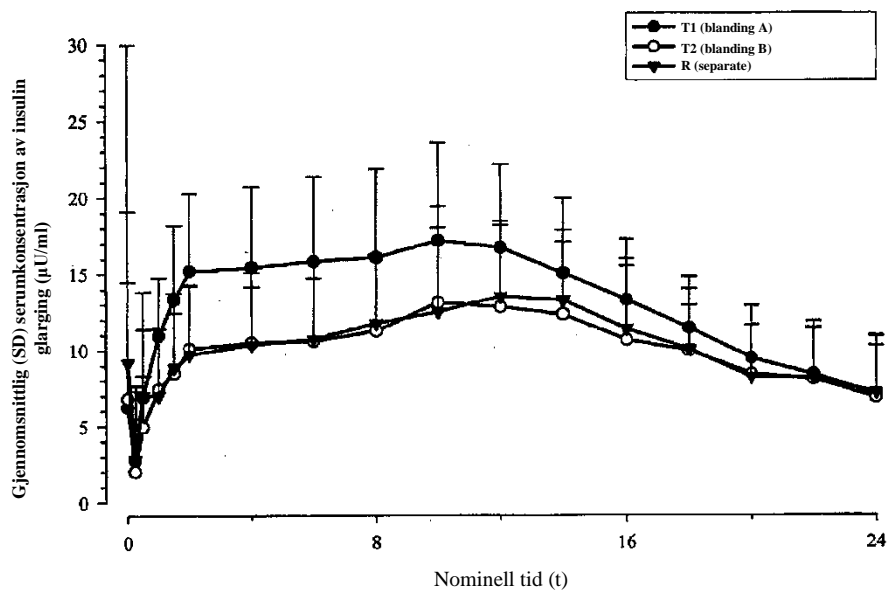
Figurer 10



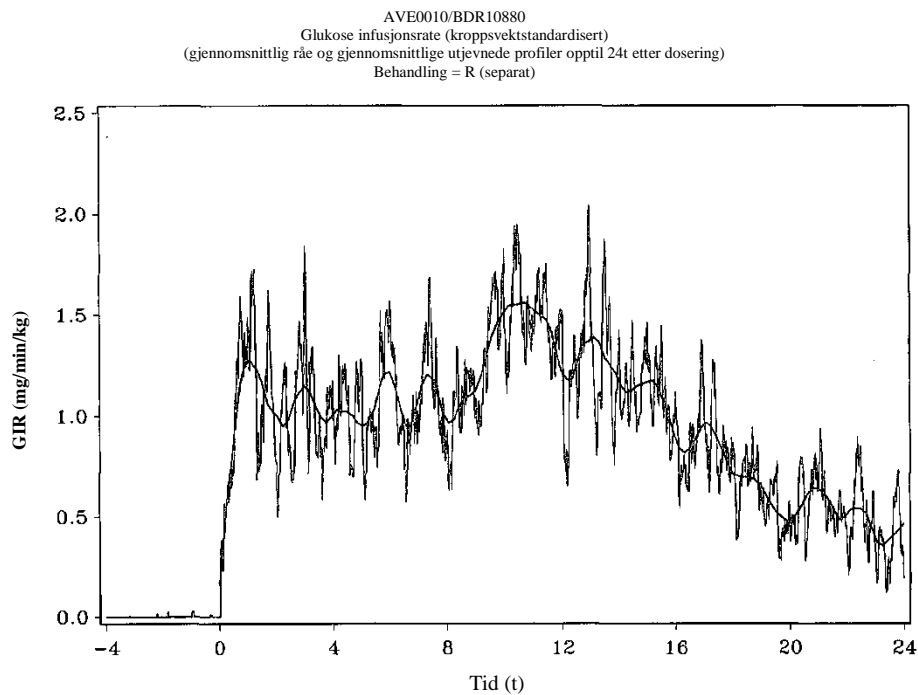
Figurer 11 – Gjennomsnittlig (SD) plasmakonsentrasjoner av Lixisenatid for behandlingsreferanse (separat), Test (blanding A), og Test 2 (blanding B) på lineære skalaer



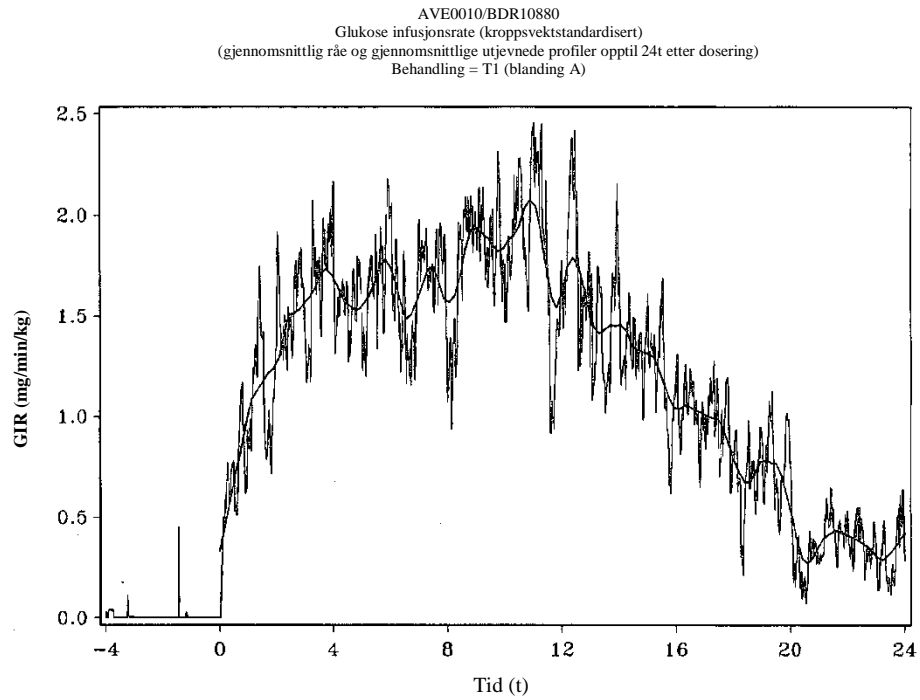
Figurer 12 – Gjennomsnittlig (SD) serumkonsentrasjoner av Insulin glargin for behandlingsreferanse (separat), Test (blanding A), og Test 2 (blanding B) på lineære skalaer



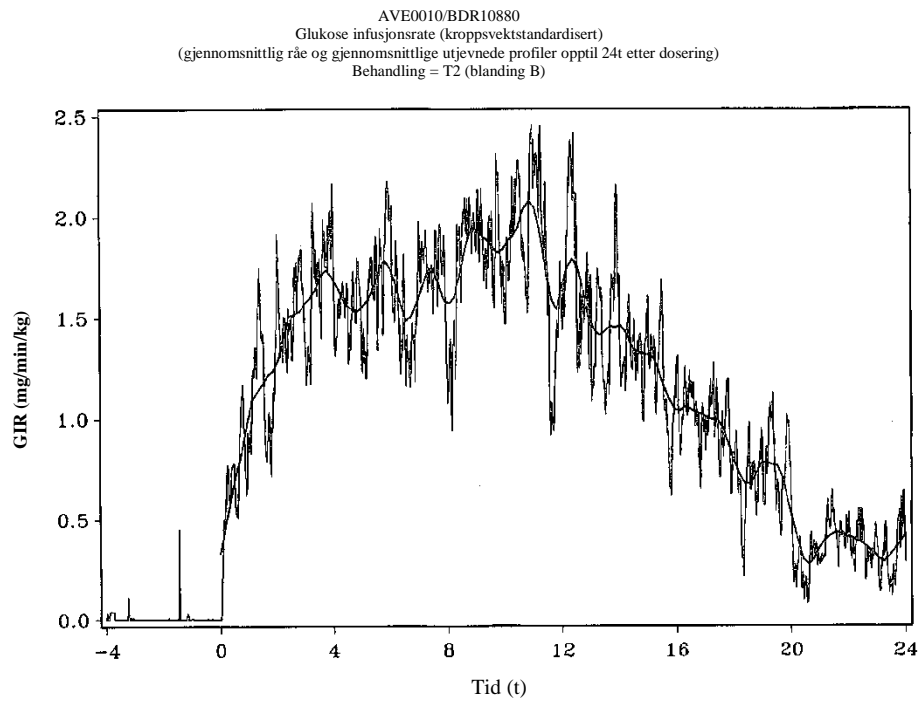
Figurer 13 – GIR (Gjennomsnittlig råe og gjennomsnittlige utjevnete profiler) – Behandling = R (separat)



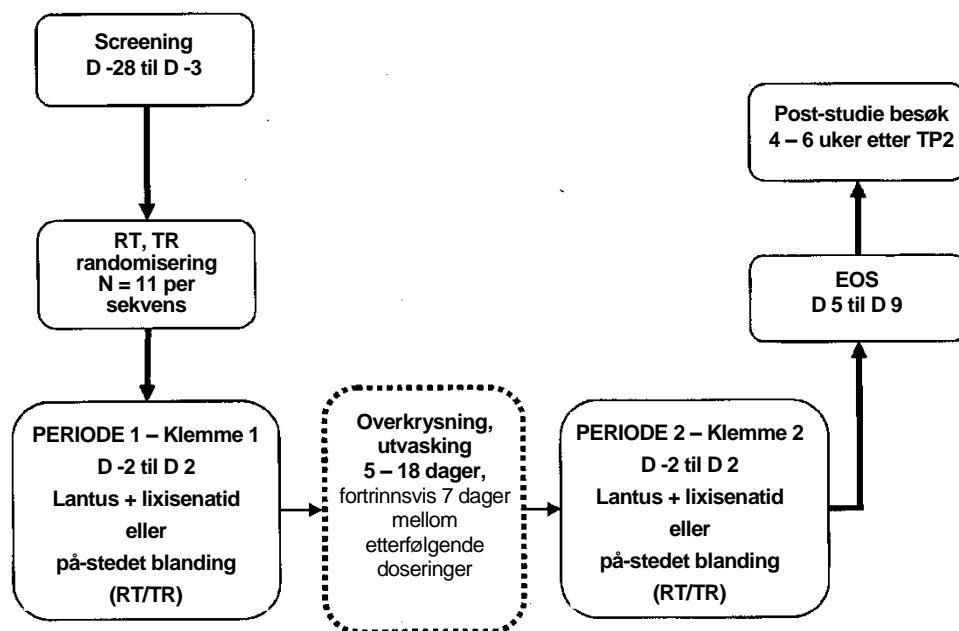
Figurer 14 – GIR (Gjennomsnittlig råe og gjennomsnittlige utjevnede profiler) – Behandling = T1 (blanding A)



Figurer 15 – GIR (Gjennomsnittlig råe og gjennomsnittlige utjevnete profiler) – Behandling = T2 (blanding B)



Figurer 16



R = referanse, T = test (injeksjon av på-stedet blanding)