



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0033157

(51)⁷ A61K 38/28; A61K 38/00; A61K 9/08; (13) B
A61K 9/00; A61K 31/00

(21) 1-2012-03688

(22) 18/05/2011

(86) PCT/EP2011/058079 18/05/2011

(87) WO 2011/144673 24/11/2011

(30) 10305532.3 19/05/2010 EP; 10305780.8 13/07/2010 EP; 11305140.3 10/02/2011 EP

(45) 25/09/2022 414

(43) 25/03/2013 300A

(73) SANOFI (FR)

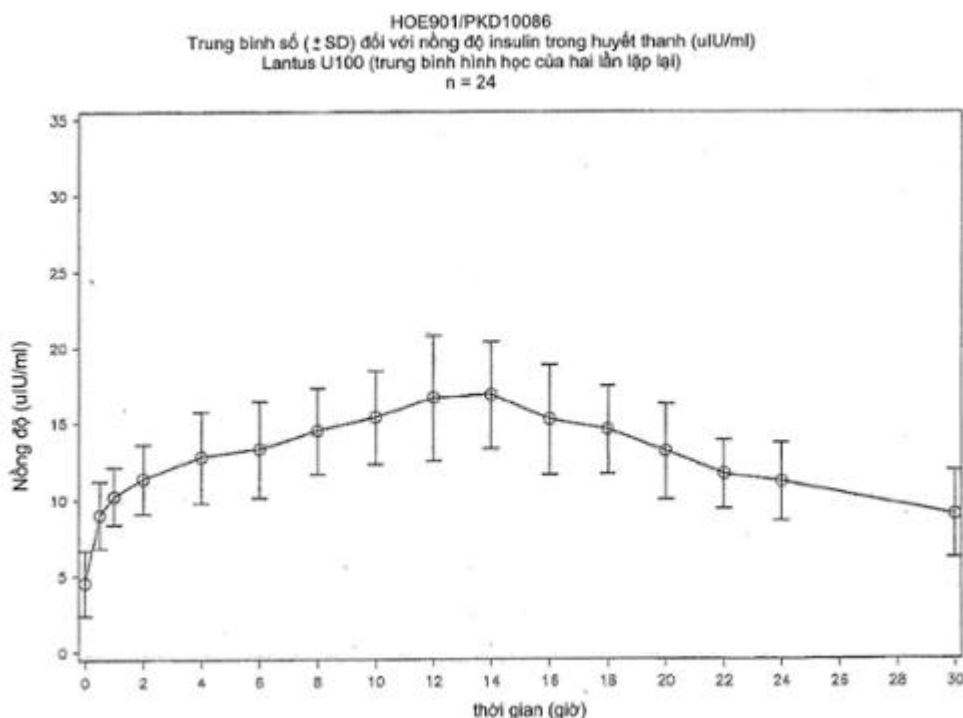
54, rue la Boetie 75008 Paris, France

(72) BECKER, Reinhard (DE); FRICK, Annke (DE); BODERKE, Peter (DE); FUERST, Christiane (DE); MUELLER, Werner (DE); TERTSCH, Katrin (DE); WERNER, Ulrich (DE); LOOS, Petra (DE); SCHOETTLE, Isabell (DE).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG NƯỚC CHỨA INSULIN GLARGIN

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nước chứa 200 - 1000U/ml [đẳng mol với 200 - 1000 IU insulin của người] insulin glargin, miễn là nồng độ của insulin glargin trong dược phẩm này không phải là 684U/ml, và sáng chế đề cập đến việc sử dụng dược phẩm này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dạng nước chứa 200 – 1000U/ml insulin glargin [đẳng mol với 200 – 1000IU insulin người], miễn là nồng độ của insulin glargin trong được phẩm này không phải là 684U/ml, và sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng được phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Insulin glargin là một insulin của người 31^B-32^B-Di-Arg, một chất tương tự insulin của người, trong đó asparagin ở vị trí A21 được thay thế bằng glyxin.

Lantus[®] là một sản phẩm insulin chứa insulin glargin cung cấp insulin cơ bản trong 24 giờ sau khi tiêm dưới da liều đơn.

Tác dụng làm giảm glucoza của Lantus[®] là khác so với các sản phẩm insulin bán trên thị trường hiện nay bởi đặc tính hấp thu insulin glargin từ vị trí tiêm dưới da chậm và có thể dự đoán được dẫn đến profin hoạt động và nồng độ-thời gian 24 giờ san bằng mà không có đỉnh rõ ràng. Lantus[®] được phát triển để đáp ứng nhu cầu về sản phẩm insulin tác dụng kéo dài trong y tế mà có thể được sử dụng ở dạng tiêm một mũi một ngày để thu được sự kiểm soát lượng glucoza trong máu bình thường hoặc gần bình thường mà càng ổn định càng tốt trong khoảng thời gian 24 giờ. Chế phẩm này kiểm soát lượng glucoza trong máu tốt mọi ngày, đồng thời làm giảm tối thiểu khuynh hướng giảm glucoza như thường thấy ở các chế phẩm insulin khác có tác động “đỉnh” rõ ràng hơn.

Một số lượng lớn bệnh nhân, cụ thể là các bệnh nhân có tính kháng insulin tăng do bệnh béo phì, sử dụng các liều lớn để kiểm soát lượng glucoza trong máu. Ví dụ, một liều 100U cần tiêm 1ml Lantus[®] U100, mà có thể gây đau nhức; mỗi ml Lantus[®] U100 chứa 100U (3,6378mg) insulin glargin. Để làm giảm thể tích tiêm, một chế phẩm chứa 300U insulin glargin mỗi ml đã được phát triển. Mặc dù, sáng chế không bị giới hạn ở chế phẩm insulin glargin U300, nhưng các nghiên cứu lâm sàng mô tả ở đây được tiến hành với chế phẩm insulin glargin U300; mỗi ml insulin glargin U300 chứa 300U (10,9134mg) insulin glargin. Chế phẩm này cho phép các bệnh nhân được tiêm cùng một số đơn vị insulin glargin với thể tích tiêm bằng một phần ba.

Cả hai chế phẩm insulin glargin, U100 và U300, đều được cho là có cùng hiệu quả và mức phơi nhiễm insulin, tức là profin thời gian.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nước chứa insulin glargin với lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 1000U/ml [đẳng mol với 200 – 1000IU insulin của người], tốt hơn là nằm trong khoảng từ 200U/ml đến 650U/ml, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 700U/ml đến 1000U/ml, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 270 đến 330U/ml và tốt nhất là ở nồng độ 300U/ml, miễn là nồng độ của insulin glargin trong dược phẩm này không phải là 684U/ml.

Ngoài ra, dược phẩm này cũng có thể chứa chất đồng đẳng của exendin-4, như ví dụ, lixisenatit, exenatit và liraglutit. Các chất đồng đẳng của exendin-4 này có mặt trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,1µg đến 10µg mỗi U insulin glargin, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1µg mỗi U insulin glargin, và tốt hơn nữa là với lượng nằm trong khoảng từ 0,25µg đến 0,7µg mỗi U insulin glargin. Lixisenatit được ưu tiên.

Ngoài ra, dược phẩm dạng nước có thể chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm kẽm, m-cresol, glyxerol, polysorbat 20 và natri. Cụ thể là, dược phẩm dạng nước có thể chứa 90µg/ml kẽm, 2,7mg/ml m-cresol và 20mg/ml glyxerol 85%. Tùy ý, dược phẩm dạng nước có thể chứa 20µg/ml polysorbat 20.

Độ pH của dược phẩm dạng nước nằm trong khoảng từ 3,4 đến 4,6, tốt hơn là 4 hoặc 4,5.

Sáng chế đề cập phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường typ I và typ II bao gồm cho bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường sử dụng dược phẩm dạng nước theo sáng chế. Trong số nhiều khoảng nồng độ được mô tả được ưu tiên là nồng độ 300U/ml và chất đồng đẳng insulin được ưu tiên là insulin glargin. Ngoài ra, dược phẩm dạng nước cũng có thể chứa kẽm, m-cresol, glyxerol, polysorbat 20 và natri và hỗn hợp của chúng với lượng được mô tả ở đây so với dược phẩm dạng nước theo sáng chế. Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm dạng nước cũng chứa lixisenatit với lượng nằm trong khoảng từ 0,1µg đến 10µg mỗi U insulin glargin.

Tốt hơn là, insulin được sử dụng một lần một ngày nhưng cũng có thể được sử dụng hai lần một ngày nếu cần. Các yêu cầu liều là một hàm nhu cầu của từng bệnh

nhân được xác định bởi việc đạt được lượng glucoza trong máu chấp nhận được hoặc bình thường.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp kéo dài khoảng thời gian phơi nhiễm của insulin glargin để điều trị bệnh đái tháo đường typ I và typ II ở bệnh nhân bao gồm cho bệnh nhân này sử dụng được phẩm dạng nước theo sáng chế. Trong số nhiều khoảng nồng độ mô tả được ưu tiên là nồng độ 300U/ml. Ngoài ra, được phẩm dạng nước cũng có thể chứa kẽm, m-cresol, glyxerol, polysorbat 20 và natri và hỗn hợp của chúng với lượng được mô tả ở đây so với được phẩm dạng nước theo sáng chế. Theo một phương án được ưu tiên, được phẩm dạng nước cũng chứa lixisenatit với lượng nằm trong khoảng từ 0,1µg đến 10µg mỗi U insulin glargin.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp làm giảm tỷ lệ bị giảm glucoza huyết khi điều trị bệnh đái tháo đường typ I và typ II ở bệnh nhân bằng insulin glargin bao gồm cho bệnh nhân này sử dụng được phẩm dạng nước theo sáng chế. Trong số nhiều khoảng nồng độ mô tả được ưu tiên là nồng độ 300U/ml. Ngoài ra, được phẩm dạng nước cũng có thể chứa kẽm, m-cresol, glyxerol, polysorbat 20 và natri và hỗn hợp của chúng với lượng được mô tả ở đây so với được phẩm dạng nước theo sáng chế. Theo một phương án được ưu tiên, được phẩm dạng nước cũng chứa lixisenatit với lượng nằm trong khoảng từ 0,1µg đến 10µg mỗi U insulin glargin.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp cung cấp insulin cơ bản tác dụng kéo dài không đạt đỉnh trong điều trị bệnh đái tháo đường typ I và typ II ở bệnh nhân bằng insulin glargin bao gồm cho bệnh nhân này sử dụng được phẩm dạng nước theo sáng chế. Trong số các khoảng nồng độ mô tả được ưu tiên là nồng độ 300U/ml. Ngoài ra, được phẩm dạng nước cũng có thể chứa kẽm, m-cresol, glyxerol, polysorbat 20 và natri và hỗn hợp của chúng với lượng được mô tả ở đây so với được phẩm dạng nước theo sáng chế. Theo một phương án được ưu tiên, được phẩm dạng nước cũng có thể chứa lixisenatit với lượng nằm trong khoảng từ 0,1µg đến 10µg mỗi U insulin glargin.

Sử dụng được phẩm dạng nước theo phần bất kỳ trong số các phần nêu trên để điều trị bệnh đái tháo đường Typ 1 và bệnh đái tháo đường Typ 2.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Các hình vẽ dưới đây thể hiện hiệu quả mức chênh lệch ngạt nhiên và bất ngờ về mức phơi nhiễm (PK) và hoạt tính (PD) giữa các được phẩm Lantus U100 và Lantus

U300 (được phẩm insulin glargin U100 và insulin glargin U300) sau khi cho các đối tượng khỏe mạnh sử dụng cùng một liều dưới da, ở cùng thời điểm khi lượng glucoza trong máu (PD) không thay đổi.

Fig.1: thể hiện tốc độ truyền glucoza (GIR) Lantus U100

Fig.2: thể hiện tốc độ truyền glucoza (GIR) Lantus U300

Fig.3: thể hiện nồng độ insulin trong huyết thanh; Lantus U100 (bên trái) và U300 (bên phải)

Fig.4: thể hiện lượng glucoza trong máu (1/2)

Fig.5: thể hiện lượng glucoza trong máu (2/2)

Fig.6: thể hiện kết quả của nghiên cứu đáp ứng liều, mù đôi, chéo nhau, 4 trình tự, ngẫu nhiên của các liều 0,4, 0,6 và 0,9U/kg HOE-901-U300 (insulin glargin U300) so với 0,4U/kg Lantus® U100 (insulin glargin U100) ở các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1 nhờ kỹ thuật kìm giữ đường huyết. Panô trên: nồng độ insulin glargin (mU/L), panô giữa: lượng glucoza trong máu (BG, mg/dl), panô dưới: tốc độ truyền glucoza (GIR, mg.kg⁻¹.phút⁻¹). Các đường cong thể hiện các giá trị trung bình san bằng LOWESS của tất cả các điểm số liệu của tất cả các đối tượng (trung bình quần thể); LOWESS là kỹ thuật phân tích số liệu để tạo ra bộ giá trị “san bằng” từ các chuỗi thời gian mà bị tạp nhiễu nhiều, hoặc từ biểu đồ phân tán với mối quan hệ “nhiều” giữa hai biến.

Fig.7: thể hiện tốc độ truyền glucoza (GIR, mg.kg⁻¹.phút⁻¹). Các đường cong thể hiện các giá trị trung bình được san bằng LOWESS của tất cả các điểm số liệu của tất cả các đối tượng (trung bình quần thể); LOWESS là kỹ thuật phân tích số liệu để tạo ra bộ giá trị “san bằng” từ chuỗi thời gian mà bị tạp nhiễu nhiều, hoặc từ biểu đồ phân tán với mối quan hệ “nhiều” giữa hai biến.

Ghi chú: Profin 1 đến 3 (từ đầu đến cuối)

Các kết quả của nghiên cứu đáp ứng liều nhóm song song, mù đôi, ngẫu nhiên của các liều 0,4, 0,6 và 1,2U/kg Lantus® U100 (insulin glargin U100) ở các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1 nhờ kỹ thuật kìm giữ đường huyết.

Ghi chú: Profin 4 đến 7 (từ đầu đến cuối)

Các kết quả của nghiên cứu đáp ứng liều, mù đôi, chéo nhau, 4 trình tự, ngẫu nhiên của các liều 0,4, 0,6 và 0,9U/kg HOE-901-U300 (insulin glargin U300) so với

0,4U/kg Lantus® U100 (insulin glargin U100) ở các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1 nhờ kỹ thuật kim giữ đẳng đường huyết.

Fig.8: thể hiện hình ảnh dưới kính hiển vi quang học của các chất kết tủa của các chế phẩm insulin glargin có nồng độ tăng dần:

A: 100U/ml, B: 300U/ml, C: 500U/ml, D: 700U/ml và E: 1000U/ml,

với độ phóng đại 100 lần và bao gồm các đường kính tối đa.

Tất cả các lần kết tủa được thực hiện với 60U insulin glargin

Fig.9: thể hiện profin thời gian-tác dụng của insulin glargin U-100 so với U-300 ở chó có glucoza huyết bình thường.

Mô tả chi tiết sáng chế

Mức độ phơi nhiễm và hoạt tính của insulin glargin U300, một liều thử nghiệm (test-T) được thử nghiệm trong phép thử kim giữ đẳng đường huyết trên những người khỏe mạnh không bị bệnh đái tháo đường về sự tương đương mức phơi nhiễm và hoạt tính so với Lantus U100, sản phẩm đối chứng (reference-R) đã thông qua. Để tính toán khoảng thời gian tác dụng kéo dài của insulin glargin sau khi sử dụng dưới da 30 giờ được chọn lọc. Mức phơi nhiễm được đánh giá từ profin thời gian nồng độ insulin glargin sau khi sử dụng dưới da đồng thời hoạt tính được đánh giá dưới dạng mức sử dụng glucoza mỗi đơn vị insulin.

Một thiết kế sao chép cho phép giới hạn số đối tượng tham gia đánh giá sự tương đương sinh học và sự biến đổi như được giới thiệu bởi hướng dẫn FDA “Guidance for Industry, Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence”.

Nghiên cứu lâm sàng tương ứng được kỳ vọng để thiết lập sự tương đương về mức phơi nhiễm và hoạt tính.

Một liều 0,4U/kg được chọn lựa cho nghiên cứu này; liều này tương ứng với liều insulin cơ bản trung bình ở bệnh nhân. Ở các đối tượng khỏe mạnh không bị bệnh đái tháo đường, liều này làm tăng đáng kể nồng độ insulin trong huyết tương và tạo ra tác dụng làm giảm glucoza kéo dài mà có thể được xác định trong địa điểm và bối cảnh nghiên cứu phép thử kim giữ đẳng đường huyết.

Thiết kế sao chép kèm theo hướng dẫn cân hai liều tiêm đơn giống nhau qua đường trong màng bụng (R: Lantus® U100, T: insulin glargin U300) theo trình tự chéo nhau bốn chiều tiền định (RTTR hoặc TRRT) theo sự sắp xếp của kế hoạch ngẫu nhiên.

Thiết kế này được tiến hành ở các giai đoạn (Period-P) 1-4 vào bốn ngày khác nhau. Kết quả là, mỗi đối tượng được tiêm hai liều đơn giống nhau dưới da 0,4U/kg Lantus® U100 (R) và insulin glargine U300 (T), xen kẽ giữa hai vị trí đối diện quanh rốn.

Thời gian giữa hai lần can thiệp là từ 4 đến 18 ngày cách mỗi ngày dùng liều. Khoảng thời gian giữa hai lần can thiệp khác nhau riêng biệt cho phép cả người tham gia và nhà nghiên cứu điều chỉnh theo nhu cầu của họ. Bằng thử nghiệm, 4 ngày là khoảng thời gian phục hồi tối thiểu, cho phép 1 phép thử kìm giữ mỗi tuần đối với một người tham gia, trong khi đó 18 ngày là sự gián đoạn 3 tuần giữa các ngày kìm giữ, cho phép các đối tượng tự do hơn để thực hiện các yêu cầu bắt buộc không có liên quan đến nghiên cứu.

Trước các lần thăm khám kìm giữ đường huyết, ở lần thăm khám sàng lọc (screening-SCR), các đối tượng được sàng lọc tính thích hợp, và ở lần thăm khám cuối nghiên cứu (end of study-EOS) các đối tượng được kiểm tra lần cuối để đảm bảo tình trạng sức khỏe bình thường. Giai đoạn sàng lọc và giai đoạn P1 không cách nhau quá 21 ngày, trong khi đó các lần thăm khám EOS được thực hiện không sớm hơn ngày cùng tuần như ngày thứ 1 của P4 tuần tiếp theo, tức là sau 4 ngày nữa, và không muộn hơn mười lăm ngày sau ngày thứ hai của giai đoạn P4, tức là sau 14 ngày nữa.

Đây là một nghiên cứu liều đơn với tổng cộng bốn lần sử dụng lặp lại. Hiệu quả của các lần tiêm trong màng bụng kéo dài khoảng 24 giờ, đó là lý do các đối tượng được giữ lại trong viện trong hai ngày. Các đối tượng được tiếp xúc với liều điều trị bốn lần.

Mục đích chính của nghiên cứu này là để đánh giá sự tương đương sinh học trung bình (ABE) của Lantus® U100 (chế phẩm thương mại) và insulin glargine U300 về sinh khả dụng (mức phơi nhiễm) và hiệu quả sinh học (hoạt tính) nhờ kỹ thuật kìm giữ đường huyết.

Mục đích phụ của nghiên cứu này là để đánh giá độ an toàn và khả năng dung nạp của insulin glargine U300.

Như nêu trên, cả hai chế phẩm insulin glargine, U100 và U300, được cho là có cùng mức phơi nhiễm insulin và cùng hiệu quả. Tuy nhiên, đáng ngạc nhiên là mức phơi nhiễm insulin và hiệu quả được biểu hiện không giống nhau. Insulin glargine U100 và insulin glargine U300 không tương đương nhau về độ sinh khả dụng (mức phơi nhiễm) và hiệu quả sinh học (hoạt tính). Mức phơi nhiễm và hoạt tính sau khi sử dụng

insulin glargin U300 là ít hơn 40% so với mức phơi nhiễm và hoạt tính sau khi sử dụng cùng một lượng (0,4U/kg) insulin glargin U100.

Tuy nhiên, insulin glargin U300 có profin PK (mức phơi nhiễm) và PD (hoạt tính) ổn định hơn insulin glargin U100, như được mong muốn ở insulin cơ bản. Mức chênh lệch ngạc nhiên về mức phơi nhiễm và hoạt tính giữa chế phẩm insulin glargin U100 và chế phẩm insulin glargin U300 sau khi sử dụng cùng một liều dưới da cho các đối tượng khỏe mạnh được thể hiện có kết quả trong các hình vẽ dưới đây. Đáng chú ý là, ở cùng thời điểm lượng glucoza trong máu không thay đổi.

Tác dụng làm giảm lượng glucoza trong máu của insulin glargin được đánh giá thêm ở chó béc giê khỏe mạnh có glucoza huyết bình thường. Bằng cách làm tăng nồng độ insulin glargin, thời gian tác dụng trung bình tăng từ 6,8 giờ (U100) đến 7,69 giờ (U300), tương ứng. Bằng cách làm tăng nồng độ glargin từ 100 đến 300U/ml, profin tác dụng-thời gian làm giảm lượng glucoza trong máu bị thay đổi theo hướng tác dụng kéo dài và ổn định hơn ở chó. Số liệu thu được hiện nay ở chó là phù hợp với số liệu thu được ở người chứng tỏ rằng nồng độ thuốc insulin glargin cao hơn có liên quan tích cực đến profin và thời gian tác dụng kéo dài.

Ngoài ra, các chất kết tủa của các chế phẩm insulin glargin có nồng độ 100U/ml, 300U/ml, 500U/ml, 700U/ml và 1000U/ml đã được nghiên cứu bằng kính hiển vi. Các nghiên cứu này cho thấy sự khác nhau về các đặc tính kết tủa, dẫn đến các hạt lớn hơn đáng kể có nồng độ tăng.

Hơn thế nữa, mức ảnh hưởng của các chế phẩm insulin glargin có nồng độ cao đến các đặc tính hòa tan được nghiên cứu bằng cách sử dụng hệ thử nghiệm in-vitro. Để làm như vậy, các nghiên cứu kết tủa được tiến hành nhờ dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,4, bắt chước các điều kiện in-vivo.

Dịch nổi của insulin đã kết tủa được nghiên cứu bằng kỹ thuật HPLC để xác định lượng insulin glargin.

WO2008/013938 A2 mô tả được phẩm dạng nước chứa insulin glargin ở nồng độ 684U/ml.

Mặc dù sáng chế không bị giới hạn ở chế phẩm insulin glargin U300, nhưng chế phẩm insulin glargin có nồng độ cao hơn như được nêu chi tiết trong phần mô tả là có hiệu quả, các nghiên cứu lâm sàng mô tả ở đây được thực hiện với chế phẩm insulin glargin U300.

1ml chế phẩm insulin glargin U300 chứa 10,913mg insulin 21^A-Gly-30^Ba-L-Arg-30^Bb-L-Arg của người [đẳng mol với 300IU insulin của người], 90µg kẽm, 2,7mg m-cresol, 20mg glyxerol 85%, HCl và NaOH vừa đủ độ pH=4,0; trọng lượng riêng 1,006g/ml.

Tuy nhiên, loại tá dược và nồng độ của chúng cũng có thể thay đổi.

Dược phẩm chứa 200 – 1000U/ml insulin glargin [đẳng mol với 200 – 1000IU insulin của người], trong đó nồng độ của dược phẩm này không phải là 684U/ml, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 250 đến 500U/ml insulin glargin [đẳng mol với 250 – 500 IU insulin của người], tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 270 đến 330U/ml insulin glargin [đẳng mol với 270 – 330IU insulin của người], và thậm chí được ưu tiên hơn nữa là 300U/ml insulin glargin [đẳng mol với 300 IU insulin của người].

Các chất hoạt động bề mặt cũng có thể được bổ sung vào dược phẩm, ví dụ không kể các chất hoạt động bề mặt khác, chất hoạt động bề mặt không ion. Cụ thể là, các chất hoạt động bề mặt thông thường dùng trong bào chế được ưu tiên, như, ví dụ:

este một phần và este của axit béo và ete của rượu polyhydric như của glyxerol, sorbitol và rượu khác (Span[®], Tween[®], cụ thể là Tween[®] 20 và Tween[®] 80, Myrj[®], Brij[®]), Cremophor[®] hoặc poloxame. Các chất hoạt động bề mặt có mặt trong dược phẩm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 200µg/ml, tốt hơn là ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 120µg/ml và cụ thể tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20 đến 75µg/ml.

Dược phẩm này có thể chứa thêm các chất bảo quản (ví dụ, phenol, m-cresol, p-cresol, paraben), các chất đẳng trương (ví dụ, manitol, sorbitol, lactoza, dextroza, trehaloza, natri clorua, glyxerol), các chất đệm, muối, axit và các chất kiềm và cả các tá dược khác. Trong mỗi trường hợp, các chất này có thể có mặt riêng rẽ hoặc theo cách khác có thể có mặt ở dạng hỗn hợp.

Glyxerol, dextroza, lactoza, sorbitol và manitol có thể có mặt trong dược phẩm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 100 đến 250mM, NaCl ở nồng độ tối đa 150mM. Các chất đệm, như, ví dụ, phosphat, axetat, xitrat, arginin, glyxylglyxin hoặc dung dịch đệm TRIS (tức là, 2-amino-2-hydroxymetyl-1,3-propanediol) và muối tương ứng, có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 250mM, tốt hơn là ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 100mM. Các tá dược khác có thể là, không kể các chất khác, muối hoặc arginin.

Nồng độ kẽm trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 0 - 1000 μ g/ml, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20 đến 400 μ g/ml, tốt nhất là 90 μ g/ml. Tuy nhiên, kẽm có thể có mặt ở dạng kẽm clorua, nhưng muối này không bị giới hạn ở kẽm clorua.

Trong dược phẩm glyxerol và/hoặc manitol có thể có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 100 đến 250mmol/l, và/hoặc tốt hơn là NaCl có mặt ở nồng độ không quá 150mmol/l.

Trong dược phẩm, chất đệm có thể có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 250mmol/l.

Một đối tượng khác theo sáng chế là dược phẩm insulin mà chứa thêm chất phụ gia như, ví dụ, muối mà làm chậm sự giải phóng insulin. Sáng chế cũng đề cập đến hỗn hợp các insulin giải phóng chậm này và dược phẩm chứa chúng được mô tả trên đây.

Một đối tượng khác của sáng chế là phương pháp bào chế các dược phẩm này. Để bào chế dược phẩm, các thành phần được hòa tan trong nước và pH được điều chỉnh bằng cách sử dụng HCl và/hoặc NaOH. Cũng như vậy, một đối tượng khác của sáng chế là sử dụng các dược phẩm này để điều trị bệnh đái tháo đường.

Một đối tượng khác của sáng chế là sử dụng hoặc bổ sung các chất hoạt động bề mặt như chất làm ổn định trong suốt quá trình tổng hợp insulin, chất đồng đẳng insulin hoặc dẫn xuất insulin hoặc chế phẩm chứa chúng.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm nêu trên mà cũng chứa thêm peptit 1 giống glucagon (glucagon-like peptit-1-GLP1) hoặc chất đồng đẳng hoặc dẫn xuất của nó, hoặc exendin-3 hoặc 4 hoặc chất đồng đẳng hoặc dẫn xuất của nó, tốt hơn là exendin-4.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm như được mô tả trên đây, trong đó chất đồng đẳng của exendin-4 được chọn từ nhóm bao gồm:

H-desPro³⁶-exendin-4-Lys₆-NH₂,

H-des(Pro^{36,37})-exendin-4-Lys₄-NH₂ và

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

hoặc muối dễ dung nạp dược lý của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm như được mô tả trên đây, trong đó chất đồng đẳng của exendin-4 được chọn từ nhóm bao gồm:

desPro³⁶ [Asp²⁸]exendin-4 (1-39),

desPro³⁶ [IsoAsp²⁸]exendin-4 (1-39),

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

desPro³⁶ [Met(O)¹⁴, IsoAsp²⁸]exendin-4 (1-39),
 desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-2 (1-39),
 desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendin-2 (1-39),
 desPro³⁶ [Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4 (1-39) và
 desPro³⁶ [Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendin-4 (1-39),
 hoặc muối dễ dung nạp được lý của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm như được mô tả trên đây, trong đó peptit - Lys₆-NH₂ được gắn với đầu C của các chất đồng đẳng của exendin-4.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm như được mô tả trên đây, trong đó chất đồng đẳng của exendin-4 được chọn từ nhóm bao gồm:

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

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

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

H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]exendin-4(1-39)-NH₂,

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

H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendin-4(1-39) -NH₂,

des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

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

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

hoặc muối dễ dung nạp được lý của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm như được mô tả trên đây, trong đó được phẩm này chứa thêm Arg³⁴, Lys²⁶ (N^ε(γ-glutamyl(N^α-hexadecanoyl))) GLP-1 (7-37) [liraglutit] hoặc muối dễ dung nạp được lý của chúng.

Sáng chế được mô tả dưới đây kèm theo một vài ví dụ, các ví dụ này không làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Mô tả quy trình

Nghiên cứu này là nghiên cứu chéo nhau, hai trình tự, hai liều điều trị, bốn giai đoạn, mù đơn, có kiểm soát, ngẫu nhiên, đơn trung tâm ở các đối tượng khỏe mạnh với sáu lần thăm khám:

Lần thăm khám 1: sàng lọc (SCR)

Lần thăm khám 2 đến 5, giai đoạn (P) 1-4: điều trị, giai đoạn kìm giữ đường huyết

Lần thăm khám 6: kết thúc nghiên cứu (EOS)

Các đối tượng được nhận các liều đơn dưới da 0,4U/kg insulin glargin U100 và insulin glargin U300 được tiêm xen kẽ vào hai vị trí đối diện ở vùng quanh rốn (trái, phải, trái, phải) vào bốn ngày khác nhau. Thuốc nghiên cứu được sử dụng với việc lặp lại liều điều trị R và T trong hai trình tự, RTTR hoặc TRRT ở giai đoạn từ P1 đến P4. Thời gian giữa hai lần can thiệp từ 4 đến 18 ngày cách mỗi ngày dùng liều.

R: 0,4U/kg thể trọng insulin glargin U100 (được phẩm thương mại; đối chứng)

T: 0,4U/kg thể trọng insulin glargin U300 (thử nghiệm)

P1 phải diễn ra không quá 3 đến 21 ngày sau SCR. Lần thăm khám EOS phải diễn ra trong khoảng từ 4 đến 14 ngày sau P4.

Trong suốt giai đoạn từ P1 đến P4, các đối tượng được nối với hệ thống Biostator để đánh giá lượng glucoza trong máu và đo tốc độ truyền glucoza. Lượng glucoza trong máu và tốc độ truyền glucoza (glucoza infusion rate-GIR) được kiểm soát trong 90 phút (giai đoạn căn bản) trước khi tiêm thuốc nghiên cứu dưới da và trong 30 giờ sau khi sử dụng thuốc nghiên cứu. Truyền dung dịch glucoza 20% được bắt đầu để duy trì lượng glucoza trong máu ở mức 5% thấp hơn lượng glucoza trong máu lúc đối ở cá nhân, được xác định là trung bình của 3 giá trị glucoza trong máu lúc đối được đo ở các thời điểm 60, 30 và 5 phút trước khi sử dụng thuốc nghiên cứu. Profin của GIR được thu nhận. Các mẫu máu được lấy ra ở các thời điểm tiền định trong suốt giai đoạn kìm giữ đường huyết để xác định nồng độ insulin glargin trong huyết thanh. Trừ nước máy, các đối tượng được để đói trong suốt giai đoạn kìm giữ glucoza.

Khoảng thời gian của nghiên cứu này đối với mỗi cá nhân được cho là tối đa 13 tuần giữa lần thăm khám SCR và EOS.

Quy trình này được đệ trình cho ủy ban độc lập về đạo đức và/hoặc ủy ban xét duyệt cơ sở để xem xét và thông qua. Quy trình này tuân theo các đề xuất của hội nghị sức khỏe thế giới lần thứ 18 (Helsinki, 1964) và tất cả các sửa đổi thích hợp. Quy trình này cũng tuân thủ luật pháp và điều lệ, cũng như là hướng dẫn thích hợp, của Đức, trong đó nghiên cứu này được tiến hành. Sự tán thành được thông qua trước khi tiến hành các quy trình có liên quan đến nghiên cứu bất kỳ.

Ví dụ 2: Lựa chọn đối tượng

24 (24) đối tượng khỏe mạnh được lên kế hoạch điều trị để có 20 người hoàn thành nghiên cứu.

Các đối tượng đáp ứng tất cả các tiêu chí dưới đây được xem xét để tham gia vào nghiên cứu:

Số liệu thông kê dân số

- Các đối tượng thuộc một trong hai giới tính có độ tuổi nằm trong khoảng từ 18 đến 50 tuổi;

- Thể trọng nằm trong khoảng từ 50kg đến 110kg và chỉ số khối cơ thể nằm trong khoảng từ 18 đến 28kg/m²;

Tình trạng sức khỏe

- Được chứng nhận là khỏe mạnh theo đánh giá lâm sàng toàn diện (bệnh sử chi tiết và khám sức khỏe đầy đủ);

- Người không hút thuốc trong ít nhất 3 tháng;
- điện tâm đồ 12 chuyển đạo, và các dấu hiệu sinh tồn trừ khi nhà nghiên cứu nhận thấy tính bất thường không có liên quan đến lâm sàng

○ Các dấu hiệu sinh tồn bình thường sau 5 phút nghỉ ngơi ở tư thế nằm ngửa:

95 mmHg ≤ huyết áp tâm thu ≤ 140 mmHg;

45 mmHg ≤ huyết áp tâm trương ≤ 90 mmHg;

40 bpm ≤ nhịp tim ≤ 100 bpm;

○ ECG 12 chuyển đạo bình thường; 120ms < PR < 220ms, QRS < 120ms, QTc ≤ 430ms

(đối với nữ: QTc ≤ 450ms);

- Các thông số thí nghiệm trong khoảng bình thường trừ khi nhà nghiên cứu nhận thấy tính bất thường không có liên quan đến lâm sàng đối với các đối tượng khỏe mạnh; tuy nhiên creatinin huyết thanh và các enzym ở gan (AST, ALT) nên thấp hơn mức chuẩn thí nghiệm trên;

- Mức kiểm soát chuyển hóa bình thường được xác định là lượng glucoza (≤ 100mg/dl) và lượng hemoglobin được glycosyl hóa (HbA1c ≤ 6,1%) trong huyết thanh lúc đói;

- Các đối tượng phải ngừng sử dụng thường xuyên liệu pháp thuốc kê đơn, trong ít nhất bốn (4) tuần trước khi tham gia vào nghiên cứu;

Các điều kiện bắt buộc đối với các đối tượng nữ

- Các đối tượng nữ có khả năng sinh con (được xác định là tiền mãn kinh và không trải qua phẫu thuật ngừa thai hoặc sau mãn kinh trong ít hơn hai năm) và hăng hái tình dục phải thực hiện phương pháp hạn chế sinh đẻ đầy đủ. Phương pháp hạn chế sinh đẻ đầy đủ được định nghĩa là phương pháp tránh thai có hiệu quả cao (Chỉ số Pearl < 1%) như các thuốc tránh thai dạng cây, thuốc tránh thai dạng tiêm, thuốc tránh thai sử dụng qua đường miệng kết hợp hoặc IUD hocmon (vòng tránh thai). Sau mãn kinh đối

với các mục đích của thử nghiệm lâm sàng này bao gồm: mất kinh trong hai năm hoặc nhiều hơn hai năm hoặc phẫu thuật ngừa thai;

- Các đối tượng nữ phải có kết quả thử thai beta-chorionic gonadotropin người (beta-HCG) trong nước tiểu âm tính trong suốt giai đoạn sàng lọc trước nghiên cứu, và trước phép thử kim giữ thứ nhất;

Các quy định

- Có sự đồng ý trước khi tiến hành quy trình bất kỳ có liên quan đến nghiên cứu;
- Được hỗ trợ bởi hệ thống bảo hiểm sức khỏe và/hoặc tuân thủ các khuyến cáo của luật quốc gia hiện hành có liên quan đến nghiên cứu y sinh;
- Không chịu sự giám sát pháp lý hoặc chính quyền.

Các đối tượng có bệnh sử và tình trạng lâm sàng bất kỳ dưới đây không được tham gia vào nghiên cứu:

Bệnh sử và tình trạng lâm sàng

- Bệnh sử bất kỳ hoặc có các bệnh có liên quan đến lâm sàng như bệnh tim mạch, bệnh phổi, bệnh dạ dày-đường ruột, bệnh gan, bệnh thận, bệnh chuyển hóa, bệnh về máu, bệnh thần kinh, bệnh tâm thần, bệnh hệ thống, bệnh về mắt hoặc bệnh truyền nhiễm; bệnh truyền nhiễm cấp tính bất kỳ hoặc các dấu hiệu của bệnh cấp tính;
- Sự có mặt hoặc tiền sử dị ứng với thuốc, hoặc bệnh dị ứng được chẩn đoán và được điều trị bởi bác sỹ;
- Sử dụng quá nhiều đồ uống có chứa bazơ xanthin (> 4 cốc hoặc tách/ngày);
- Chống chỉ định (theo khoảng bình thường – nếu giá trị này nằm ngoài khoảng bình thường, đối tượng có thể được tham gia nếu nhà nghiên cứu nhận thấy giá trị bất thường này không có liên quan đến lâm sàng):
 - tiền sử bệnh/phẫu thuật và khám sức khỏe
 - các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm (huyết học, hóa lâm sàng, và xét nghiệm nước tiểu bằng que nhúng)
 - điện tâm đồ 12 chuyển đạo chuẩn
 - huyết áp và nhịp tim

- Phương pháp điều trị hiện nay bất kỳ bằng các thuốc kê đơn hoặc phương pháp điều trị bình thường bất kỳ bằng thuốc kê đơn trong 4 tuần trước khi tham gia nghiên cứu

- Các triệu chứng của bệnh có ý nghĩa lâm sàng trong 3 tháng trước khi nghiên cứu, hoặc của bệnh bên trong chính bất kỳ trong 4 tuần trước khi nghiên cứu mà, theo quan điểm của nhà nghiên cứu, có thể gây trở ngại cho các mục đích nghiên cứu.

- Sự có mặt hoặc di chứng của bệnh hoặc các tình trạng bệnh khác được biết đến là gây trở ngại cho việc hấp thu, phân bố, chuyển hóa hoặc thải trừ thuốc

- Tiền sử lạm dụng thuốc hoặc rượu
- Tiền sử quá mẫn cảm với thuốc nghiên cứu hoặc với các thuốc có cấu trúc hóa học tương tự

- Bệnh chết người tiến triển

- Phẫu thuật được lên kế hoạch trước trong suốt nghiên cứu

- Hiện hơn 500ml máu trong suốt 3 tháng trước

Không đối tượng nào được phép tham gia vào nghiên cứu này nhiều hơn một lần.

Các điều kiện chung

- Đối tượng mà, theo đánh giá của nhà nghiên cứu, có thể không phù hợp trong suốt nghiên cứu, hoặc không thể hợp tác do vấn đề ngôn ngữ hoặc phát triển trí tuệ kém hoặc do tình trạng bệnh tâm thần làm cho đối tượng này không thể hiểu được bản chất, phạm vi và hậu quả có thể có của nghiên cứu này;

- Đối tượng ở giai đoạn loại trừ của nghiên cứu trước theo các quy định thích hợp;

- Đối tượng là nhà nghiên cứu hoặc nhà nghiên cứu phụ, Trợ lý nghiên cứu, dược sỹ, điều phối viên nghiên cứu, nhân viên khác của họ, có liên quan trực tiếp đến việc thực hiện quy trình;

- Người nhận thuốc thử nghiệm trong vòng 30 ngày trước trước khi SCR.

Tình trạng sinh học

- Phản ứng dương tính với thử nghiệm bất kỳ trong số các thử nghiệm dưới đây: kháng nguyên HBs, kháng thể kháng HCV, kháng thể kháng HIV1, kháng thể kháng HIV2;

- Các kết quả dương tính của quá trình sàng lọc thuốc trong nước tiểu ở SCR (amphetamin/metamphetamin, barbiturat, benzodiazepin, cannabinoit, cocain, opiat);

- Thở hơi rượu thở ra dương tính

Ví dụ 3: Liệu điều trị

Chi tiết về các liệu điều trị nghiên cứu

Mã thuốc: HOE901 (chế phẩm thương mại Lantus® U100)	(Chế phẩm Insulin glargin U300)
INN: Insulin glargin (chất đồng đẳng insulin của người tái tổ hợp)	Insulin glargin (chất đồng đẳng insulin của người tái tổ hợp)
Chế phẩm: Hộp chứa 3ml dung dịch U100 (1ml chứa 3,637mg insulin của người 21 ^A -Gly-30 ^B a-L-Arg-30 ^B b-L-Arg [đẳng mol với 100 IU insulin của người], 30µg kẽm, 2,7mg m-cresol, 20mg glyxerol 85%, HCl và NaOH vừa đủ độ pH=4,0; trọng lượng riêng 1,004g/ml)	Hộp chứa 3ml dung dịch U300 (1ml chứa 10,913mg insulin của người 21 ^A -Gly-30 ^B a-L-Arg-30 ^B b-L-Arg [đẳng mol với 300 IU insulin của người], 90µg kẽm, 2,7mg m-cresol, 20mg glyxerol 85%, HCl và NaOH vừa đủ độ pH=4,0; trọng lượng riêng 1,006g/ml)
Liều dùng/đường dùng	
0,4U/kg thể trọng; tiêm một mũi dưới da vào bụng quanh rốn sau khi để đói qua đêm	0.4U/kg thể trọng; tiêm một mũi dưới da vào bụng quanh rốn sau khi để đói qua đêm
Nhà sản xuất: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Nhà sản xuất: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tính toán liều chế phẩm Lantus® / insulin glargin

Để tính toán lượng insulin glargin sử dụng cho mỗi đối tượng (0,4U/kg), thể trọng (tính theo kg) được xác định đến một chữ số thập phân và lượng insulin tính toán được được làm tròn lên hoặc xuống đến số nguyên như được thể hiện trong các ví dụ dưới đây: đối tượng có thể trọng bằng 75,3kg nhận 30U insulin ($75,3 \times 0,4 = 30,12$ được làm tròn thành 30); đối tượng có thể trọng bằng 74,4kg nhận 30U insulin ($74,4 \times 0,4 = 29,76$, được làm tròn đến 30). Thẻ trọng ghi được trong suốt ngày thứ 1 của giai đoạn 1

được sử dụng để tính toán liều thuốc nghiên cứu cho các giai đoạn 2, 3 và 4, trừ khi thể trọng bị thay đổi hơn 2kg so với giai đoạn 1.

Lượng tính theo đơn vị là giống nhau đối với cả insulin glargin U100 và insulin glargin U300. Trọng lượng riêng này là giống nhau đối với cả hai sản phẩm thuốc. Tuy nhiên, nồng độ của insulin glargin trong insulin glargin U300 là cao hơn ba lần so với insulin glargin U100, do đó thể tích tiêm và trọng lượng bằng 1/3 so với insulin glargin U300. Các bơm tiêm cung cấp liều riêng được bào chế theo trọng lượng. Trọng lượng thực chỉ được dẫn chứng trong nguồn tài liệu của nhà nghiên cứu.

Tính toán và bào chế liều cho các dung dịch truyền

Bảng 1 – bào chế dung dịch truyền

Mã thuốc	INN	Chế phẩm	Nhà sản xuất	Liều dùng/đường dùng
Glucosa	Glucosa	dung dịch 20% để truyền	Được chứng nhận, lựa chọn bởi PROFIL	truyền tĩnh mạch
Intramed Heparin Natri	Heparin	Lọ chứa 5ml dung dịch (5000IU/ml)	Được chứng nhận, chọn lựa bởi PROFIL	truyền tĩnh mạch
Natri clorua 0,9%	Natri clorua	Dung dịch	Được chứng nhận, chọn lựa bởi PROFIL	truyền tĩnh mạch

Dung dịch glucosa: dung dịch glucosa 20% được truyền bằng thiết bị Biostator để giữ lượng glucosa trong máu của từng đối tượng ở mức đích xác định. Một bơm truyền thứ hai (một phần của thiết bị Biostator) phân phối dung dịch natri clorua 0,9% để giữ cho đường truyền mở và nhận dịch truyền. Trong trường hợp lượng dung dịch glucosa 20% cần truyền vượt quá dung tích truyền của thiết bị Biostator, thì một bơm truyền glucosa thứ hai được lắp thêm.

Heparin: 10000IU heparin trong 100ml dung dịch natri clorua 0,9% được truyền vào ống thông hai nòng ở tốc độ xấp xỉ 2ml/giờ để giữ cho nó mở và nhận dịch truyền để đo lượng glucosa trong máu bằng thiết bị Biostator.

Mô tả các phương pháp mù:

Đây là nghiên cứu mù đơn. Thể tích tiêm khác nhau ngăn ngừa mù thuốc. Mặt khác, tiêm được tiến hành bởi nguyên gia y tế có thẩm quyền không có liên quan đến nghiên cứu. Nhà nghiên cứu gán cho mã ngẫu nhiên.

Phương pháp phân chia đối tượng vào nhóm điều trị

Thuốc nghiên cứu chỉ được sử dụng cho các đối tượng tham gia vào nghiên cứu này theo các biện pháp được nêu trong quy trình nghiên cứu lâm sàng.

Một chương trình ngẫu nhiên được tạo ra, mà liên kết số ngẫu nhiên, được phân lớp bởi giới, với các trình tự điều trị của hai dược phẩm Lantus[®] được tiêm ở giai đoạn từ P1 đến P4.

Vào buổi sáng ngày thứ 1 của giai đoạn 1, ngay khi nhà nghiên cứu khẳng định rằng các đối tượng đáp ứng tiêu chuẩn nêu trong quy trình, các đối tượng thích hợp được lấy ngẫu nhiên theo vị trí. Sau đó, số ngẫu nhiên được gán cho số đối tượng theo trình tự mà tính thích hợp của đối tượng được khẳng định trước giai đoạn P1. Đối tượng thứ nhất để xác định tầng giới sau SCR nhận số ngẫu nhiên thứ nhất đối với tầng giới thích hợp. Đối tượng tiếp theo mà xác định trong phạm vi tầng nhận số ngẫu nhiên tiếp theo trong phạm vi tầng này.

Số ngẫu nhiên được sử dụng làm số kit điều trị để gán kit điều trị cho đối tượng. Mỗi đối tượng được sử dụng thuốc nghiên cứu mang số kit điều trị mà được gán vào. Kit điều trị chứa IP mang thông tin chung, số kit điều trị, số giai đoạn, nơi để viết số đối tượng trên hộp chứa, và các tờ khai khác như được yêu cầu bởi các quy định địa phương.

Đối tượng mà dừng hẳn nghiên cứu vẫn giữ số đối tượng và số ngẫu nhiên, nếu đã được đưa vào.

Đóng gói và dán nhãn

Thuốc nghiên cứu được đóng gói bởi Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Germany theo kế hoạch ngẫu nhiên. Hộp chứa thuốc nghiên cứu và hộp bìa cứng, chúng được đóng gói trong tình trạng đã được dán nhãn số nghiên cứu, số ngẫu nhiên, số mẻ, điều kiện bảo quản, đơn vị cung cấp và số P.

Thuốc nghiên cứu được nhận trong một chuyến hàng. Tất cả các đồ chứa có nhãn dạng giống nhau. Ngoài ra, 1 bộ nhãn cho bơm tiêm đã được cung cấp. Thuốc nghiên cứu và thuốc dự trữ được bảo quản trong các tủ lạnh khác nhau.

Trước khi sử dụng thuốc nghiên cứu, dược sỹ hoặc người được chỉ định bởi dược sỹ chuẩn bị bơm tiêm và thuốc nghiên cứu thích hợp và dán nhãn số đối tượng, số ngẫu nhiên và giai đoạn thích hợp theo đồ chứa thuốc nghiên cứu lên bơm tiêm.

Nội dung của nhãn tuân theo các yêu cầu và đặc điểm quản lý địa phương.

Điều kiện bảo quản

Thuốc nghiên cứu được bảo quản tránh ánh sáng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +2°C đến +8°C. Thuốc nghiên cứu được ngăn ngừa đông. Trong suốt quá trình bào chế, thuốc này không cần phải tránh ánh sáng.

Các mẫu dự trữ (300 hộp chứa Lantus® U100 và 300 hộp chứa insulin glargin U 300) được bảo quản trong cùng điều kiện đảm bảo ở phạm vi vị trí nghiên cứu.

Ví dụ 4: Đánh giá sản phẩm nghiên cứu

Hoạt tính và dược lực học

Việc kích thích thụ thể insulin bằng insulin glargin là một phương thức hoạt động. Mức hấp thu glucoza ngoại biên sau đó và sự ức chế tổng hợp glucoza nội sinh bao gồm tác dụng làm giảm glucoza tạo ra sự giảm nồng độ glucoza trong máu. Mức sử dụng glucoza thu được được đặc trưng nhất bởi loại glucoza cần để giữ cho nồng độ glucoza trong máu không đổi.

Kỹ thuật kìm giữ đường huyết được sử dụng để đánh giá lượng glucoza cần để giữ nồng độ glucoza trong máu ở mức 5% dưới mức căn bản sau khi tiêm insulin glargin.

Phương pháp đánh giá lâm sàng

Xác định nồng độ glucoza trong máu trực tiếp được thực hiện bởi thiết bị Biostator (Life Sciences instruments, Elkhart, IN, USA) sử dụng phương pháp glucoza oxidaza.

Glucoza trong máu cơ sở ngoại vi được xác định bằng máy phân tích glucoza Super GL cũng sử dụng phương pháp glucoza oxidaza.

Các chỉ tiêu/các biến dược lực học

Lượng glucoza sử dụng mỗi đơn vị (liều) insulin tiêm dưới da là số đo tác dụng làm giảm glucoza.

Tốc độ truyền glucoza được ghi lại liên tục (glucose infusion rate-GIR) là số đo phản ánh profin thời gian tác dụng của insulin được tiêm.

Chỉ tiêu/biến chính

Biến dược lực học chính là diện tích dưới đường cong thời gian tốc độ truyền glucoza trong 24 giờ [GIR-AUC₀₋₂₄giờ (mg·kg⁻¹)].

Chỉ tiêu/biến phụ

Biến được lực học phụ là thời gian đạt được 50% GIR-AUC_{0-24giờ} [$T_{50\%}$ - GIR-AUC_(0-24giờ) (giờ)].

Dược động học

Thời gian lấy mẫu

Các mẫu máu để đánh giá nồng độ của insulin glargin và C-peptit trong huyết thanh được lấy ra ở các thời điểm 1 giờ, 30 phút và ngay trước khi tiêm dưới da thuốc nghiên cứu, sau đó 30 phút, 1 giờ, 2 giờ và sau đó mỗi hai giờ cho đến 24 giờ, và 30 giờ sau khi tiêm.

Các mẫu insulin glargin được đánh số là P00, P01, P02, P03, P04, v.v., các mẫu C-peptit được đánh số là C00, C01, C02, C03, C04, v.v. (cũng xem sơ đồ công nghệ nghiên cứu).

Số lấy mẫu dược động học

Tối thiểu 18 mẫu được lấy ra cho mỗi lần thăm khám kiểm giữ (P1 đến P4). Tổng cộng 72 mẫu được lấy ra ở mỗi đối tượng.

Quy trình thao tác PK

Thời gian chính xác của lần lấy mẫu phải được ghi lại trên CRF. Quy trình đặc biệt để bảo quản và vận chuyển các mẫu dược động học (insulin glargin, C-peptit) được sử dụng.

Phương pháp phân tích sinh học

Tiến hành phân tích sinh học sử dụng các yêu cầu thực hành phòng thí nghiệm tốt (Good Laboratory Practice - GLP) làm cơ sở thích hợp với loại nghiên cứu này được nêu trong tài liệu OECD Principles of Good Laboratory Practice (như được hiệu chỉnh năm 1997), ENV/MC/CHEM (98)17 và các quy định GLP thích hợp với đất nước địa phương.

Vì không có mẫu dự trữ nào sẵn có ưu tiên được đưa ra để xác định insulin glargin.

Insulin Glargin

Nồng độ insulin glargin trong huyết thanh được xác định nhờ thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassay - RIA) insulin của người (kit RIA Insulin, ADALTIS, Ý) được hiệu chỉnh insulin glargin. Kit REF 10624.

Giới hạn định lượng dưới (lower limit of quantification-LLOQ) đối với thử nghiệm này là 4,92 μ U/ml.

C-Peptit

Nồng độ C-peptit trong huyết thanh được xác định nhờ thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) đối với C-peptit (kit RIA C-peptit, ADALTIS, Ý). Kit REF C-peptit 10282.

Giới hạn định lượng dưới (LLOQ) là 0,090nmol/l.

Tóm tắt phương pháp phân tích sinh học

Chất phân tích insulin, C-peptit

Chất nền Huyết thanh

Kỹ thuật phân tích RIA

Giới hạn định lượng dưới 4,92 μ U/ml insulin; 0,090nmol/l C-peptit

Thể tích thử nghiệm 100 μ l đối với insulin; 100 μ l đối với C-peptit

Viện dẫn phương pháp Adaltis S.p.A. Ý; Kit REF 10624 Insulin
(Phương pháp số 435VAL02) và Kit REF C-peptit 10282
(Phương pháp số DMPK/FRA/2003-0002)

Biến/chỉ tiêu được động học

Đường cong thời gian nồng độ insulin glargin là số đo mức phơi nhiễm insulin toàn thân của IP tiêm dưới da.

Chỉ tiêu/biến chính

Biến được động học chính là diện tích dưới đường cong thời gian nồng độ insulin glargin trong huyết thanh [INS-AUC_{0-24giờ} (μ U·giờ·ml⁻¹)].

Chỉ tiêu/biến phụ

Biến được động học phụ là thời gian đạt được 50% INS-AUC_{0-24giờ} [T_{50%} - INS-AUC(0-24giờ) (giờ)].

Thể tích máu được lấy mẫu

Thể tích máu được lấy mẫu	
Máu/kiểu gen lưu trữ	0ml
Huyết học/Hóa học lâm sàng/Huyết thanh học (20 + 12ml)	32ml
RBC, Hb, Hct (2x2ml) tùy ý	4ml
Lượng glucoza trong máu (2ml/hx32x4)	256ml
Lượng glucoza trong máu (0,3mlx4x34)	41ml
PK insulin glargin (3,5mlx18x4)	252ml

 Thử tích máu được lấy mẫu

Tổng số

585ml

Các biện pháp bảo vệ mù thử nghiệm

Đây là nghiên cứu mù đơn. Các phương pháp xác định phân tích sinh học được tiến hành sau khi kết thúc lâm sàng. Mã điều trị được biết đến để thông báo phản ứng có hại nghiêm trọng (Serious Adverse Event-SAE) không mong muốn và có liên quan hợp lý với việc sử dụng IP theo đánh giá của nhà nghiên cứu và/hoặc người chịu trách nhiệm.

Ví dụ 5: quy trình nghiên cứu

Lịch thăm khám

Các phương pháp sàng lọc

Hồ sơ sức khỏe của mỗi đối tượng có khả năng được kiểm tra trước khi bắt đầu nghiên cứu để xác định tính hợp lệ tham gia. Các đối tượng được đề cử (ngoại trừ nước) trong 10 giờ trước khi kiểm tra sàng lọc ở SCR.

Các mục/các vấn đề cần kiểm tra dưới đây được đánh giá:

- Tuổi, và giới
- Khám sức khỏe (bao gồm hệ tim mạch, ngực và phổi, tuyến giáp, bụng, hệ thần kinh, da và niêm mạc, và hệ cơ xương)
- Tiền sử bệnh và phẫu thuật có liên quan (chỉ các phát hiện phù hợp với nghiên cứu được dẫn chứng bằng tài liệu)
- Phép nhân trắc: chiều cao và cân nặng, tính toán BMI [cân nặng tính theo $\text{kg} \cdot (\text{chiều cao tính theo m})^{-2}$]
- Huyết áp và nhịp tim (sau 5 phút ở tư thế nằm ngửa và 3 phút ở tư thế đứng thẳng)
- Thân nhiệt trung tâm (tai giữa)
- ECG 12 chuyển đạo chuẩn
- Tình trạng huyết học, hóa học lâm sàng, và phân tích nước tiểu (bằng que nhúng)
- Tình trạng đông (INR, aPPT)
- Sàng lọc thuốc trong nước tiểu
- Sàng lọc rượu (thiết bị phân tích hơi thở)

- Mức kiểm soát chuyển hóa bình thường được định nghĩa là lượng glucoza ($\leq 100\text{mg.dl}^{-1}$) và hemoglobin được glycosyl hóa ($\text{HbA1c} \leq 6,1\%$) trong máu lúc đói
- Xét nghiệm viêm gan B/C và HIV

Trong trường hợp đối tượng không được sàng lọc, tất cả số liệu thu được ở SCR bao gồm các kết quả xét nghiệm sàng lọc ở phòng thí nghiệm được thể hiện trong hồ sơ sức khỏe của đối tượng.

Mô tả kiểu thăm khám

(Các) giai đoạn

Mỗi giai đoạn nghiên cứu (P1 đến P4) kéo dài 2 ngày, ngày thứ 1 và ngày 2. Ngày thứ 1 là ngày bắt đầu phép thử kìm giữ đường huyết và sử dụng thuốc nghiên cứu. Ngày 2 là ngày kết thúc phép thử kìm giữ đường huyết, mà kéo dài 30 giờ sau khi sử dụng thuốc nghiên cứu. Thời gian giữa hai lần can thiệp nằm trong khoảng từ 4 đến 18 ngày giữa các giai đoạn nghiên cứu (P1 - P4). Hoạt động tích cực (ví dụ đạp xe leo núi, làm vườn nặng, v.v.) không được cho phép 2 ngày trước mỗi lần sử dụng thuốc nghiên cứu. Việc dùng đồ uống có cồn, nước ép nho, và các đồ uống kích thích chứa dẫn xuất xanthin (trà, sôcôla, cà phê, các loại đồ uống như Coke™, v.v.) và nước ép nho không được cho phép từ 24 giờ trước cho đến khi kết thúc phép thử kìm giữ đường huyết. Các đối tượng được để đói (ngoại trừ nước) trong 10 giờ trước ngày thứ 1 của mỗi giai đoạn nghiên cứu (P1 đến P4) và giữ đói (ngoại trừ nước) cho đến khi kết thúc phép thử kìm giữ đường huyết. Các đối tượng phải ở trong phòng bệnh trong gần 32 giờ ở mỗi lần thăm khám kìm giữ.

Vào sáng ngày thứ 1 của giai đoạn 1, đối tượng được gán số gồm 9 chữ số, bắt đầu bằng 276001001. Đối tượng tiếp theo mà đủ tiêu chuẩn để tham gia SCR được gán số 276001002 v.v.. Đối tượng thứ nhất được nhận số ngẫu nhiên 101. Đối tượng tiếp theo mà đủ tiêu chuẩn tham gia được nhận số ngẫu nhiên 102.

Các đối tượng được hỏi để đảm bảo rằng họ không có sự thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng về tình trạng thể chất và phù hợp với các giới hạn chung và giới hạn chế độ ăn như được nêu trong quy trình từ các giai đoạn trước. Nếu các đối tượng vi phạm các tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ bị loại ra khỏi nghiên cứu. Tùy thuộc vào loại vi phạm, đối tượng có thể chỉ bị loại ra khỏi giai đoạn cụ thể, cho phép sắp xếp lại ngày nghiên cứu. Bất kỳ vi phạm quy trình nào phải được bàn luận trước với đơn vị cung cấp tùy từng trường hợp.

Bất kỳ thay đổi nào về tình trạng sức khỏe của các đối tượng kể từ giai đoạn trước phải được trình bày trong hồ sơ sức khỏe của đối tượng (nguồn) và CRF.

Huyết áp, nhịp tim và thân nhiệt trung tâm (tai giữa) được ghi lại ở tư thế nằm ngửa sau ít nhất 5 phút nghỉ ngơi vào sáng ngày thứ 1, trước và sau khi kết thúc các phương pháp kìm giữ 30 giờ sau mỗi lần dùng thuốc nghiên cứu (ngày 2). Thử trọng, sàng lọc rượu và RBC, Hb, HcT (chỉ trước giai đoạn kìm giữ P3 và P4) chỉ được đánh giá trước khi bắt đầu phép thử kìm giữ vào sáng ngày thứ 1.

Vào ngày thứ 1 của mỗi giai đoạn, các đối tượng được nhận vào phòng bệnh lúc 6:30 sáng. Sau khi trải qua các kiểm tra nêu trên, các đối tượng được chuẩn bị ba đường tĩnh mạch. Tĩnh mạch trên mu tay hoặc tĩnh mạch bên cổ tay của tay trái được đặt ống thông theo kiểu ngược dòng và được nối với Biostator (Life Sciences instruments, Elkhart, IN, USA) để vẽ liên tục dòng máu tĩnh mạch được biến thành máu động mạch để xác định lượng glucoza trong máu. Để biến máu tĩnh mạch thành máu động mạch, tay trái được đặt trong "Hot-Box" ở nhiệt độ 55°C. Dòng tĩnh mạch thứ hai được đặt vào tĩnh mạch trụ trước của tay trái và được sử dụng để lấy mẫu để xác định lượng insulin glargin trong huyết thanh và lượng glucoza trong máu đối chứng. Tĩnh mạch thứ ba được đặt ống thông trên cẳng tay đôi bên để truyền dung dịch glucoza 20% và dung dịch nước muối 0,9% bằng thiết bị Biostator.

Biostator xác định lượng glucoza trong máu và điều chỉnh tốc độ truyền glucoza để duy trì lượng glucoza trong máu ở mức 5% thấp hơn lượng glucoza trong máu khi đói ở từng cá nhân, được xác định là trung bình của ba giá trị glucoza trong máu khi đói được đo ở các thời điểm 60, 30 và 5 phút trước khi dùng thuốc nghiên cứu. Các mẫu máu khác có thể tích 0,3ml dùng để xác định lượng glucoza trong máu được lấy ra ở các thời điểm 60, 30, và 5 phút trước khi dùng thuốc nghiên cứu để kiểm tra lại chỉ số đối chứng phòng thí nghiệm dựa trên phương pháp glucoza oxidaza.

Gần 9 giờ sáng, insulin glargin U100 (chế phẩm thương mại) hoặc insulin glargin U300 được tiêm vào vùng quanh rốn cách rốn 5cm (trái, phải, trái, phải) nhờ kỹ thuật đo độ dày da chuẩn. Bơm tiêm insulin U100 (nhà sản xuất: Beckton & Dickinson) có thể tích 0,5ml với kim tiêm có kích thước 0,30mm x 8mm (30G) được sử dụng.

Thuốc nghiên cứu được dán nhãn số kit điều trị tương ứng của chúng, số đối tượng (được ghi trên hộp chứa sau khi lấy ngẫu nhiên), và số giai đoạn (xem phần 8.5 đóng gói và dán nhãn).

Sau khi dùng thuốc nghiên cứu, bắt đầu truyền dung dịch glucoza 20% ở tốc độ thay đổi khi mà lượng glucoza trong máu giảm 5% so với lượng lúc đói của cá nhân để duy trì lượng đó. Thời gian của giai đoạn kìm giữ là 30 giờ. Tốc độ phân phối glucoza được điều chỉnh bởi thiết bị Biostator để đáp ứng với các thay đổi lượng glucoza trong máu ở các thời điểm cách nhau 1 phút nhờ thuật toán tiền định. Các giá trị glucoza trong máu thu được từ Biostator được kiểm tra so với giá trị đối chứng trong phòng thí nghiệm dựa trên phương pháp glucoza oxidaza ở các thời điểm cách nhau 30 phút đối với phép thử kìm giữ hoàn toàn. Nếu cần Biostator được hiệu chỉnh lại theo các kết quả thu được từ phương pháp đối chứng trong phòng thí nghiệm. Các đối tượng vẫn ở tư thế nằm ngửa trong suốt giai đoạn kìm giữ.

Các mẫu máu để xác định nồng độ insulin glargin và C-peptit trong huyết thanh được lấy ra ở các thời điểm 1 giờ, 30 phút và ngay trước khi dùng thuốc và sau đó 30 phút, 1 giờ, 2 giờ và sau đó mỗi 2 giờ cho đến khi 24 giờ, và 30 giờ sau khi dùng thuốc nghiên cứu.

Vào ngày thứ 2 của mỗi giai đoạn nghiên cứu (P1 đến P4), đối tượng được dùng bữa sau khi phép thử kìm giữ đẳng đường huyết kết thúc. Huyết áp, nhịp tim, và thân nhiệt trung tâm (tai giữa) được ghi lại, và mẫu để xác định lượng glucoza trong máu được lấy ra. Các đối tượng được ra khỏi phòng bệnh sau khi nhà nghiên cứu đảm bảo độ an toàn của họ.

Các vị trí tiêm được theo dõi trong suốt toàn bộ giai đoạn kìm giữ. Bất kỳ một thay đổi nào về tình trạng sức khỏe của các đối tượng đều phải được ghi lại trong hồ sơ sức khỏe của đối tượng (nguồn) và CRF.

Huyết học an toàn

RBC, Hb và Hct ở P3 được phân tích vì bị thiếu máu ở P4. Nếu dương tính, khoảng thời gian giữa P3 và P4 được kéo dài tối đa đến 18 ngày và đánh giá RBC, Hb và Hct khác được đưa ra trước P4.

Quy trình cho về

Các đối tượng đưa trở lại lần thăm khám EOS trong khoảng thời gian từ 4 đến 14 ngày sau P4. Các đối tượng được để đói (ngoại trừ nước) trong 10 giờ. Bất kỳ thay đổi nào về tình trạng sức khỏe của đối tượng kể từ giai đoạn trước đều được ghi lại trong hồ sơ sức khỏe của đối tượng (nguồn) và CRF.

Các mục/các vấn đề cần kiểm tra dưới đây được đánh giá:

- Khám sức khỏe (bao gồm hệ tim mạch, ngực và phổi, tuyến giáp, bụng, hệ thần kinh, da và niêm mạc, và hệ cơ xương)

- Cân nặng
- Huyết áp và nhịp tim (sau 5 phút ở tư thế nằm ngửa)
- Thân nhiệt trung tâm (tai giữa)
- ECG 12 chuyển đạo chuẩn
- Tình trạng huyết học, hóa học lâm sàng, và phân tích nước tiểu (bằng que nhúng)

- Xét nghiệm β -HCG trong nước tiểu (chỉ đối với nữ)

Các đối tượng được cho về vào ngày 2 của mỗi giai đoạn, sau khi nhà nghiên cứu xem xét toàn bộ số liệu an toàn.

Quy trình lấy mẫu sinh học

Máu

SCR (sàng lọc):

- Huyết học, hóa học lâm sàng, HbA1c, huyết thanh học (xét nghiệm viêm gan B/C, xét nghiệm HIV): gần 20ml máu được lấy ra.

-

P1 đến P4 (ngày thứ 1 và 2):

- Lượng glucoza trong máu

Biostator đo tự động lượng glucoza trong máu ở các thời điểm cách nhau 1 phút trong toàn bộ giai đoạn kìm giữ, bao gồm giai đoạn trước khi dùng thuốc nghiên cứu. Thể tích máu cần cho Biostator là $2\text{ml}\cdot\text{giờ}^{-1}$. Ước tính cần khoảng 252ml máu cho các lần đọc lượng glucoza bằng thiết bị Biostator trong bốn giai đoạn. Các mẫu máu (0,3ml) để kiểm tra các giá trị glucoza trong máu từ thiết bị Biostator được lấy ra ở các thời điểm 60, 30, 5 và 0 phút trước khi dùng liều và ở các thời điểm cách nhau 30 phút sau khi dùng liều cho đến khi kết thúc phép thử kìm giữ (30 giờ). Ước tính 41ml máu được lấy ra cho bốn giai đoạn.

- Nồng độ insulin glargin và C-peptit trong huyết thanh

Các mẫu máu tĩnh mạch (3,5ml) được lấy ra ở các thời điểm 1 giờ, 30 phút và ngay trước khi dùng liều, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ và sau đó mỗi hai giờ cho đến 24 giờ, và 30 giờ sau khi dùng liều. Ước tính 252ml máu được lấy ra cho bốn giai đoạn. Xác định

insulin glargin được ưu tiên hàng đầu. Các mẫu dự trữ chỉ được sử dụng để xác định nồng độ C-peptit.

- RBC, Hb, Hct

Máu ở tĩnh mạch được lấy ra trước khi bắt đầu giai đoạn kìm giữ 3 và 4. Gần 4ml máu được lấy ra cho hai giai đoạn.

Lần thăm khám cuối nghiên cứu (EOS):

- Huyết học, hóa học lâm sàng: gần 12ml máu được lấy ra.
- Xét nghiệm β -HCG trong nước tiểu (chỉ đối với nữ)

Tổng thể tích máu SCR - EOS:

Tổng cộng, gần 585ml máu được lấy ra ở mỗi đối tượng trong suốt toàn bộ nghiên cứu.

Nước tiểu

Sàng lọc thuốc trong nước tiểu định tính được tiến hành ở SCR và EOS. Sàng lọc thuốc trong nước tiểu bao gồm amphetamin/metamphetamin, barbiturat, benzodiazepin, cannabinoit, cocain, opiat. Phân tích nước tiểu độ an toàn định tính bằng que nhúng được tiến hành ở SCR và EOS. Phân tích nước tiểu an toàn bao gồm phân tích: pH, protein, glucoza, máu, hồng cầu, bạch cầu, bilirubin, urobilinogen, keton, trọng lượng riêng, và nitrit.

Quy trình đánh giá các biến nghiên cứu khác

Khám sức khỏe được tiến hành ở SCR và EOS.

Thân nhiệt trung tâm (tai giữa) được đo ở SCR, P1 đến P4 trước và sau giai đoạn kìm giữ, và ở EOS.

Huyết áp và nhịp tim được đo sau 5 phút nghỉ ngơi ở tư thế nằm ngửa, và cũng sau 3 phút ở tư thế đứng thẳng ở SCR và EOS. Ở giai đoạn từ P1 đến P4, huyết áp và nhịp tim được ghi lại ở tư thế nằm ngửa sau ít nhất 5 phút trước khi bắt đầu các phương pháp kìm giữ vào sáng ngày thứ 1, và sau khi kết thúc các phương pháp kìm giữ 30 giờ sau mỗi lần dùng thuốc nghiên cứu (ngày 2).

Điện tâm đồ (12 chuyển đạo chuẩn) được ghi lại ở SCR và EOS.

Thể trọng và chiều cao được đo ở SCR. Thể trọng được ghi lại vào sáng ngày thứ 1 của giai đoạn từ P1 đến P4 (trước khi dùng thuốc nghiên cứu) và ở EOS.

Sàng lọc rượu (etanol, thiết bị phân tích hơi thở) được tiến hành ở SCR và EOS, và vào sáng ngày thứ 1 của giai đoạn từ P1 đến P4 (trước khi dùng thuốc nghiên cứu).

(Các) giới hạn nghiên cứu

Từ tối ngày thứ 1 (giai đoạn P1 đến P4) và trong suốt các giai đoạn (các ngày kìm giữ), các đối tượng nhịn uống rượu, trà, cà phê, cam quýt hoặc nước giải khát cola, hút thuốc. Ăn quả cam quýt cũng bị cấm trong suốt nghiên cứu. Các đối tượng được yêu cầu tuân theo lối sống ổn định trong suốt thời gian thử nghiệm, cho đến khi kiểm soát lần cuối, và không hoạt động thể chất mạnh.

Định nghĩa số liệu nguồn

Tất cả các đánh giá nêu dưới đây được nêu trong CRF được cung cấp bởi tài liệu nguồn xác định đã ký thích hợp có liên quan đến:

- mã xác định đối tượng, bệnh sử;
- xét nghiệm lâm sàng, dấu hiệu sinh tồn, thể trọng và chiều cao;
- đánh giá thí nghiệm, ECG;
- thời điểm được động học;
- ngày và số lần thăm khám và đánh giá;
- Ngày và số lần dùng, và vị trí tiêm;
- AE;
- Thời gian kìm giữ (thời điểm bắt đầu và kết thúc)
- Đánh giá khác

CRF được coi là tư liệu nguồn cho các mục khác.

Ví dụ 6: Các nghiên cứu thống kê

Ví dụ này cung cấp thông tin kế hoạch phân tích thống kê cho nghiên cứu. Kế hoạch phân tích thống kê được phác thảo trước khi bao gồm các đối tượng.

Xác định cỡ mẫu

INS-AUC_(0-24giờ) là thông số chính mà nhờ đó tiến hành tính toán cỡ mẫu.

Để nhằm tính toán cỡ mẫu này, một vài SD_{within} trên cùng một đối tượng của INS-AUC_(0-24giờ) được chuyển đổi sang logarit tự nhiên nằm trong khoảng từ 0,125 đến 0,225 được xem xét. Phương pháp tính toán cỡ mẫu cho phương pháp tương đương sinh học trung bình được sử dụng cho thiết kế chéo nhau 2 trình tự, 2 liều điều trị, 4 giai đoạn. Nếu CI 90% của tỷ lệ chế phẩm toàn bộ được nằm trong khoảng [0,80-1,25], thì sự tương đương sinh học trung bình được kết thúc bằng thông số.

Nghiên cứu HOE901/1022 là cơ sở để nhận định sự biến đổi. Dựa vào phân tích thống kê nghiên cứu HOE901/1022, giá trị bằng 0,175 có thể được kỳ vọng cho độ lệch

chuẩn trên cùng một đối tượng (SD_{within}) trên thang được chuyển đổi sang logarit tự nhiên.

Bảng dưới đây thể hiện số đối tượng cần để chứng minh sự tương đương sinh học trung bình của tỷ lệ giữa các giá trị trung bình hình học đã điều chỉnh (kiểm định so với công thức tham chiếu) nhờ khoảng tham chiếu sự tương đương sinh học: [0,80-1,25], giả sử tỷ lệ thực nằm trong khoảng từ 0,85 đến 1,15 với hiệu quả 90%.

Bảng 2 – Tổng số đối tượng cần để đạt được hiệu quả ít nhất là 90%

	SD(trên cùng một đối tượng) trên thang logarit tự nhiên				
	0,125	0,15	0,175	0,2	0,225
Tỷ lệ thực giả thiết	N	N	N	N	N
0,85	38	54	72	94	120
0,90	12	16	20	26	32
0,95	6	8	10	14	16
1,00	6	6	8	10	12
1,05	6	8	10	12	16
1,10	10	14	18	22	28
1,15	20	30	40	50	64

N = tổng số đối tượng

Với thiết kế này, cần 20 đối tượng (10 đối tượng mỗi trình tự) để chứng minh sự tương đương của hai dược phẩm insulin glargine, với hiệu quả 90%, cho phép tỷ lệ thực là 0,9, nếu SD_{within} thực trên thang logarit tự nhiên là 0,175.

Một số gồm 24 đối tượng được lấy ngẫu nhiên bao gồm cả các trường hợp có thể rút khỏi nghiên cứu.

Mô tả đối tượng

Bố trí đối tượng

Tóm tắt chi tiết mức chịu trách nhiệm của đối tượng bao gồm tổng số đối tượng tham gia, được lấy ngẫu nhiên, được phơi nhiễm (tức là, được nhận một lượng thuốc nghiên cứu), được hoàn thành (tức là, đối tượng mà hoàn tất tất cả các giai đoạn điều trị nghiên cứu), bị dừng kèm theo các lý do chính bị dừng được đưa ra cho mỗi trình tự và cho tất cả các đối tượng.

Cách bố trí đối tượng ở lần thăm khám cuối được thể hiện trong danh sách bao gồm nhóm trình tự, tình trạng bố trí ở cuối nghiên cứu với ngày sử dụng thuốc nghiên cứu cuối cùng, ngày thăm khám cuối cùng, lý do dừng nghiên cứu. Tất cả các đối tượng bị rút ra khỏi nghiên cứu, diễn ra lúc hoặc sau khi bắt đầu sử dụng thuốc nghiên cứu lần đầu, được dẫn chứng đầy đủ bằng tài liệu trong bản báo cáo nghiên cứu lâm sàng (clinical study report-CSR).

Các độ lệch của quy trình

Trước khi khóa cơ sở dữ liệu, việc tuân theo quy trình được kiểm tra theo các tiêu chuẩn tham gia và loại trừ, sự tuân thủ điều trị, các liệu pháp bị cấm, và thời điểm và tính sẵn có của các đánh giá được lên kế hoạch. Độ lệch quy trình được xác định bởi đội nghiên cứu trước khi khóa cơ sở dữ liệu và được nêu trong báo cáo xem xét dữ liệu, bao gồm dữ liệu bị thiếu và gián đoạn IP, và được phân loại là độ lệch phụ hoặc chính.

Độ lệch riêng theo các tiêu chuẩn tham gia và loại trừ như được thông báo bởi nhà nghiên cứu được liệt kê.

Các độ lệch khác được đưa ra bởi và/hoặc được mô tả trong bản CSR.

Quản thể phân tích

Quản thể được phân tích

Các đối tượng bị loại ra khỏi quản thể phân tích bất kỳ được liệt kê với trình tự điều trị, và kèm theo lý do bị loại. Thông tin có liên quan bất kỳ được dẫn chứng đầy đủ bằng tài liệu trong CSR.

Nếu phản ứng có hại của các đối tượng được nhận thuốc điều trị mà khác phản ứng có hại của các đối tượng được nhận thuốc ấn định theo chương trình ngẫu nhiên, thì các phân tích được thực hiện theo thuốc điều trị được nhận thay vì theo thuốc điều trị ngẫu nhiên.

Quản thể được động học

Tất cả các đối tượng không có độ lệch chính bất kỳ có liên quan đến việc dùng thuốc nghiên cứu, và người mà có các thông số PK, được bao gồm trong quản thể được động học. Đối với các đối tượng có profin PK không đủ trong một vài ngày nhưng không phải tất cả các ngày nghiên cứu, các thông số của profin đủ được bao gồm trong phân tích này.

Quản thể được lực học

Tất cả các đối tượng không có độ lệch chính bất kỳ có liên quan đến việc dùng thuốc nghiên cứu, và người mà có các thông số PD, được bao gồm trong quản thể được lực học. Đối với các đối tượng có profin GIR không đủ trong một vài ngày nhưng không phải tất cả các ngày nghiên cứu, các thông số của profin đủ được bao gồm trong phân tích này.

Quản thể độ an toàn

Đánh giá độ an toàn được dựa trên các đối tượng mà được nhận một liều thuốc nghiên cứu (quản thể phơi nhiễm), không kể lượng thuốc điều trị được dùng, bao gồm các đối tượng bị rút ra khỏi nghiên cứu sớm.

Các đặc điểm căn bản và số liệu thống kê dân số

Các đặc điểm số liệu thống kê dân số của đối tượng, bệnh sử và chẩn đoán

Số liệu dưới đây được thu thập: giới tính, độ tuổi khi sàng lọc, chiều cao, cân nặng, và chủng tộc. Chỉ số khối cơ thể (BMI) mỗi đối tượng được tính toán theo số liệu thể trọng và chiều cao:

$$\text{BMI} = \text{thể trọng [kg]} \cdot (\text{chiều cao [m]})^{-2}$$

Tất cả các biến có liên quan đến các đặc điểm cơ bản và số liệu thống kê dân số được liệt kê riêng và được tóm tắt.

Độ lệch so với tiêu chuẩn tham gia có liên quan đến bệnh sử và các phương pháp chẩn đoán được liệt kê và được mô tả riêng.

Các thông số được lực học cơ bản

Lượng glucoza trong máu cơ bản được tóm tắt theo trình tự.

Các thông số về độ an toàn cơ bản

Đối với các biến về độ an toàn, giá trị được liệt kê cuối cùng trước khi dùng thuốc nghiên cứu trong cùng một giai đoạn hoặc trong cùng một nghiên cứu, bất cứ cái gì có thể áp dụng cho biến, được coi là giá trị cơ bản. Nếu giá trị trước dùng liều cơ bản được kiểm tra lại trước khi dùng liều, thì giá trị kiểm tra lại được coi là giá trị cơ bản và được sử dụng trong thống kê.

Mức phơi nhiễm của thuốc điều trị nghiên cứu và việc tuân thủ

Chi tiết về việc dùng liều thuốc nghiên cứu và thông tin bổ sung được nêu riêng và được tóm tắt nếu thích hợp.

Liệu pháp/thuốc dùng đồng thời/trước

Liệu pháp/thuốc dùng đồng thời và trước (nếu có) được mã hóa theo danh mục tham khảo thuốc của tổ chức y tế thế giới (World Health Organization-Drug Reference List-WHO-DRL) và được liệt kê riêng.

Phân tích các biến dược lực học

Mô tả (các) biến dược lực học

Để đạt được tính so sánh được giữa các đối tượng theo việc dùng liều insulin phụ thuộc vào thể trọng, lấy thể trọng của đối tượng tính theo kg để phân tích chia cho tất cả các giá trị GIR. Do đó, GIR ở dưới đây luôn được dùng để chỉ là tốc độ truyền glucoza được chuẩn hóa theo thể trọng.

Biến PD chính là:

- Diện tích dưới đường cong thời gian tốc độ truyền glucoza được chuẩn hóa theo thể trọng $[GIR-AUC_{(0-24\text{giờ})} \text{ (mg}\cdot\text{kg}^{-1})]$

Biến PD phụ là:

- Thời gian (giờ) để đạt được 50% $GIR-AUC_{(0-24\text{giờ})}$ $[T_{50\%} - GIR-AUC_{(0-24\text{giờ})} \text{ (giờ)}]$

Các biến PD khác dưới đây được thu:

- Diện tích dưới đường cong thời gian tốc độ truyền glucoza được chuẩn hóa theo thể trọng cho đến kết thúc phép thử kìm giữ $[GIR-AUC_{(0-\text{kết thúc})} \text{ (mg}\cdot\text{kg}^{-1})]$
- Diện tích phân đoạn dưới đường cong thời gian tốc độ truyền glucoza được chuẩn hóa theo thể trọng $[GIR-AUC_{(4-20\text{giờ})}, GIR-AUC_{(0-12\text{giờ})}, GIR-AUC_{(12-24\text{giờ})} \text{ (mg}\cdot\text{kg}^{-1})]$
- Tốc độ truyền glucoza được chuẩn hóa theo thể trọng tối đa $[GIR_{\text{max}} \text{ (mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{phút}^{-1})]$
- Thời gian đạt được GIR_{max} $[GIR-t_{\text{max}} \text{ (giờ)}]$

Để thu được số liệu đáng tin cậy và có ý nghĩa, giá trị của GIR_{max} và thời gian tương ứng đạt được GIR_{max} được thu từ đường cong GIR san bằng ở mỗi đối tượng.

Phân tích căn bản

Để đánh giá hiệu quả sinh học tương đối (hoạt tính) đối với $GIR-AUC_{(0-24\text{giờ})} \text{ (mg}\cdot\text{kg}^{-1})$, thông số không thay đổi được phân tích bằng mô hình ảnh hưởng hỗn hợp tuyến tính.

Mô hình hỗn hợp bao gồm các giới hạn cố định về trình tự, giai đoạn, chế phẩm, và các giới hạn ngẫu nhiên về đối tượng trong cùng một trình tự, với các biến trên cùng một đối tượng và giữa các đối tượng đặc hiệu chế phẩm và biến đổi theo chế

phẩm. Giá trị ước lượng điểm và khoảng tin cậy 90% đối với tỷ lệ chế phẩm (T/R) thu được dựa vào định lý Fieller [Fieller, 1954].

Hiệu quả sinh học tương đương (hoạt tính) được kết luận nếu khoảng tin cậy đối với tỷ lệ chế phẩm được đặt trong khoảng [0,80-1,25].

Các giả thuyết về sự phân bố biến được kiểm tra.

Phân tích thứ hai/Phân tích thứ hai biến phụ

Profin GIR được chuẩn hóa theo thể trọng trung bình và riêng cũng như là profin lũy tích tỷ lệ trung bình theo thời gian được lập đồ thị.

Các thông số PD được liệt kê riêng, và các phương pháp thống kê mô tả được thiết lập.

Tỷ lệ chế phẩm (T/R) với các giới hạn tin cậy thu được đối với GIR-AUCs ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) phân đoạn và tốc độ truyền glucoza được chuẩn hóa tối đa [GIR_{max} ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{phút}^{-1}$)] nhờ mô hình ảnh hưởng hỗn hợp tuyến tính tương ứng như được mô tả trong phân tích cơ bản.

Thời gian đạt được 50%-GIR-AUC (giờ) và thời gian đạt được GIR_{max} [$\text{GIR}-t_{\text{max}}$ (giờ)] được phân tích không thông số.

Tiến hành phép thử kìm giữ

Profin riêng của nồng độ glucoza trong máu được lập đồ thị.

Phân tích số liệu về độ an toàn

Tất cả các bản tóm tắt số liệu về độ an toàn được dựa trên quần thể độ an toàn.

Pha điều trị riêng để phân tích số liệu về độ an toàn được bắt đầu bằng việc sử dụng thuốc nghiên cứu lần đầu và kết thúc bằng lần thăm khám EOS.

Phản ứng có hại (AE)

Tất cả các AE được mã hóa nhờ MedDRA (phiên bản sử dụng).

Định nghĩa

AE xuất hiện trong khi điều trị

Tất cả các AE được phân loại như sau:

- AE xuất hiện trong khi điều trị (treatment-emergent AE-TEAE): AE mà xảy ra lần đầu tiên trong suốt giai đoạn điều trị hoặc trở nên xấu hơn trong suốt giai đoạn điều trị, nếu có trước đó;

- AE không xuất hiện trong khi điều trị (non-treatment-emergent AE-NTEAE): AE mà xảy ra ngoài giai đoạn điều trị mà không trở nên xấu hơn trong suốt giai đoạn điều trị;

Ấn định chế phẩm

Để nhằm phân tích, mỗi TEAE được ấn định cho chế phẩm cuối được sử dụng trước khi khởi phát và/hoặc AE trở nên xấu hơn. Nếu TEAE xuất hiện trên một chế phẩm và trở nên xấu hơn ở chế phẩm sau, thì nó được coi là TEAE ở cả hai chế phẩm.

Thông tin thiếu

Trường hợp thông tin thiếu hoặc không phù hợp, AE được coi là TEAE, trừ khi nó được bác bỏ rõ ràng rằng đây không phải là TEAE (ví dụ, bằng các ngày riêng hoặc thông tin khác).

Nếu ngày bắt đầu AE không đầy đủ hoặc thiếu, AE được giả sử là xảy ra sau khi dùng thuốc nghiên cứu lần đầu ngoại trừ nếu ngày không đầy đủ chỉ ra rằng AE bắt đầu trước khi điều trị.

Phản ứng có hại xuất hiện khi điều trị

Tất cả các AE được liệt kê riêng. Chúng được tóm tắt theo chế phẩm, bao gồm tóm tắt theo tổ chức hệ cơ quan trong cơ thể.

Tử vong, phản ứng có hại nghiêm trọng và có ý nghĩa khác

Nếu các ca bất kỳ này, tử vong, AE nghiêm trọng, và các AE có ý nghĩa khác được liệt kê riêng rẽ và được mô tả chi tiết trong báo cáo nghiên cứu.

Phản ứng có hại dẫn đến ngừng điều trị

AE dẫn đến ngừng điều trị được liệt kê riêng và được mô tả chi tiết trong báo cáo nghiên cứu.

Các đánh giá lâm sàng trong phòng thí nghiệm

Tính bất thường có ý nghĩa lâm sàng tiềm năng (Potentially clinically significant abnormalitie-PCSA) và tiêu chuẩn ngoài khoảng được xác định trong kế hoạch phân tích thống kê nghiên cứu này. Định nghĩa tính bất thường có ý nghĩa lâm sàng tiềm năng (PCSA) và các định nghĩa ngoài khoảng được thể hiện bằng thông số.

Số liệu cá nhân được liệt kê theo đối tượng và theo lần thăm khám, cũng như là thông tin bổ sung.

Các đối tượng có các giá trị nằm ngoài khoảng bình thường và các đối tượng có PCSA được phân tích bằng công thức, và được phân tích toàn bộ cuối đánh giá nghiên cứu. Các đối tượng có PCSA sau cơ bản được liệt kê.

Dấu hiệu sinh tồn

Tính bất thường có ý nghĩa lâm sàng tiềm năng (PCSA) và tiêu chuẩn ngoài khoảng được xác định trong kế hoạch phân tích thống kê nghiên cứu này. Các định nghĩa PCSA và các định nghĩa ngoài khoảng được thể hiện bằng thông số.

Các đối tượng có PCSA được phân tích bằng công thức, và được phân tích toàn bộ cuối đánh giá nghiên cứu. Các đối tượng có PCSA sau cơ bản được liệt kê.

Các giá trị thô và các thông số thu được được tóm tắt bằng công thức, và tóm tắt toàn bộ cuối đánh giá nghiên cứu. Số liệu cá nhân được liệt kê theo đối tượng và theo lần thăm khám với các dấu hiệu tính bất thường, cũng như là thông tin bổ sung.

ECG

Tính bất thường có ý nghĩa lâm sàng tiềm năng (PCSA) và tiêu chuẩn ngoài khoảng được xác định trong kế hoạch phân tích thống kê nghiên cứu này. Các định nghĩa PCSA và các định nghĩa ngoài khoảng được thể hiện bằng thông số.

Các đối tượng có PCSA ở cuối nghiên cứu được phân tích toàn bộ. Các đối tượng có PCSA sau cơ bản được liệt kê.

Các giá trị thô và các thông số thu được ở SCR và ở EOS được thể hiện tóm tắt toàn bộ. Số liệu cá nhân được liệt kê theo đối tượng và theo lần thăm khám với các dấu hiệu tính bất thường, cũng như là thông tin bổ sung.

Phân tích số liệu được động học

Các thông số được động học

Thời gian tương đối thực được sử dụng để thu được các thông số PK.

Biến chính là

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

Biến PK phụ là

- Thời gian (giờ) đạt được 50% $\text{INS-AUC}_{(0-24 \text{ giờ})}$ [$T_{50\%}$ - $\text{INS-AUC}_{(0-24 \text{ giờ})}$ (giờ)]

Các biến PK khác dưới đây thu được:

- INS-AUCs phân đoạn [INS-AUC_(4-20 giờ), INS-AUC_(0-12 giờ), INS-AUC_(12-24giờ) ($\mu\text{U}\cdot\text{giờ}\cdot\text{ml}^{-1}$)]
- INS-AUC cho đến cuối phép thử kìm giữ [INS-AUC_(0-cuối) ($\mu\text{U}\cdot\text{giờ}\cdot\text{ml}^{-1}$)]
- Nồng độ insulin trong huyết thanh tối đa [INS-C_{max} ($\mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}$)]
- Thời gian đạt được INS-C_{max} [INS-T_{max} (giờ)]

Phân tích thống kê

Phân tích mô tả

Thống kê mô tả số liệu nồng độ được thể hiện theo thời gian thực hiện quy trình.

Profin nồng độ insulin trong huyết thanh riêng và trung bình được lập đồ thị.

Nồng độ insulin trong huyết thanh được liệt kê riêng và thống kê mô tả mỗi thời điểm được đưa ra.

Thống kê mô tả các thông số PK được đưa ra bằng công thức.

Profin của C-peptit được lập đồ thị và được xác định đặc điểm bằng cách mô tả.

Phân tích cơ bản

Để đánh giá sinh khả dụng tương đối đối với INS-AUC_(0-24giờ), thông số được chuyển đổi sang logarit được phân tích bằng mô hình ảnh hưởng hỗn hợp tuyến tính.

Mô hình hỗn hợp bao gồm các số hạng cố định về trình tự, giai đoạn, chế phẩm, và các số hạng ngẫu nhiên đối với đối tượng trong cùng một trình tự, và giữa các đối tượng đặc hiệu chế phẩm và các biến trên cùng một đối tượng và biến đối tượng theo chế phẩm.

Đối với INS-AUC_(0-24giờ), giá trị ước lượng điểm và khoảng tin cậy 90% đối với tỷ lệ chế phẩm (T/R) được thu nhờ các đánh giá thông qua máy tính và khoảng tin cậy 90% đối với sự chênh lệch giữa các giá trị trung bình của chế phẩm trong cùng một khung mô hình tác dụng hỗn hợp, và sau đó biến đổi thành thang tỷ lệ nhờ phép biến đổi đối loga.

Độ sinh khả dụng tương đương được kết luận nếu khoảng tin cậy của tỷ lệ chế phẩm được đặt trong khoảng [0,80-1,25].

Phân tích các thông số PK phụ và khác

Thời gian đạt được 50%-INS-AUC (giờ) và thời gian đạt được nồng độ tối đa [INS-T_{max} (giờ)] được phân tích không tham số.

Log-INS-AUC và $\text{INS-AUC}_{(0\text{-cuối})}$ ($\mu\text{l}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$) phân đoạn biến đổi và nồng độ insulin glargin tối đa trong huyết thanh [$\text{INS-C}_{\text{max}}$ ($\mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}$)] được phân tích bằng mô hình ảnh hưởng hỗn hợp tuyến tính tương ứng như được mô tả trong phân tích cơ bản. Các giá trị ước lượng điểm và khoảng tin cậy được thể hiện.

C-Peptit

Nếu có, profin của C-peptit được lập đồ thị và được xác định đặc điểm bằng phương pháp mô tả.

PHÂN TÍCH PK/PD

Phân tích PK/PD được thực hiện theo cách thăm dò, nếu thích hợp.

Ví dụ 6: Các kết quả nghiên cứu

Bố trí đối tượng

Tổng cộng 35 đối tượng, 11 nữ và 24 nam, được sàng lọc trong đó 24 đối tượng thích hợp khỏe mạnh được tham gia, được lấy ngẫu nhiên và được nhận ít nhất một liều thuốc nghiên cứu. Trong số 24 đối tượng được lấy ngẫu nhiên, 1 đối tượng được rút ra khỏi nghiên cứu theo yêu cầu riêng sau giai đoạn điều trị liều thứ nhất. Hai mươi ba (23) đối tượng hoàn thành nghiên cứu theo quy trình và được tham gia vào các phân tích dược lực học (PD) và dược động học (PK). Tất cả 24 đối tượng đã điều trị được tham gia đánh giá độ an toàn.

Không có sai lệch quy trình lớn nào.

Đặc điểm số liệu thống kê dân số

Số liệu dưới đây được thu thập: giới tính, tuổi lúc sàng lọc, chiều cao, cân nặng và chủng tộc. Chỉ số khối cơ thể (BMI) mỗi đối tượng được tính toán từ số liệu thể trọng và chiều cao: $\text{BMI} = \text{thể trọng [kg]} \cdot (\text{chiều cao [m]})^{-2}$.

Bảng 3 – Tóm tắt đặc điểm đối tượng – quần thể độ an toàn

	Thống kê/ phân loại	Giới tính		Tổng số (N=24)
		Nam (N=17)	Nữ (N=7)	
Tuổi (năm)	N	17	7	24
	Trung bình (SD)	34,8 (6,4)	39,1 (5,6)	36,1 (6,3)
	(Min , Max)	(25 , 45)	(32 , 45)	(25 , 45)
Cân nặng (kg)	N	17	7	24
	Trung bình (SD)	80,25 (10,42)	64,17 (5,70)	75,56 (11,82)
	(Min , Max)	(65,9 , 101,2)	(57,6 , 74,2)	(57,6 , 101,2)
Chiều cao (cm)	N	17	7	24
	Trung bình (SD)	180,6 (6,0)	166,3 (5,1)	176,4 (8,7)
	(Min , Max)	(171 , 189)	(158 , 174)	(158 , 189)
BMI (kg/m ²)	N	17	7	24
	Trung bình (SD)	24,55 (2,40)	23,19 (1,55)	24,15 (2,24)
	(Min , Max)	(20,5 , 28,3)	(21,4 , 24,6)	(20,5 , 28,3)
Chủng tộc [n (%)]	Da đen	1 (5,9)	0 (0)	1 (4,2)
	Người cáp-ca/da trắng	16 (94,1)	7 (100)	23 (95,8)

Thực hiện phép thử kìm giữ

Hai nhóm điều trị, Lantus U100 và Lantus U 300, là tương tự nhau về nồng độ glucoza trong máu cơ bản khi đói của cá nhân, mà được dùng để xác định mức kìm giữ glucoza của cá nhân. Thời gian của phép thử kìm giữ sau khi dùng liều là 30 giờ và như nhau ở tất cả các giai đoạn điều trị.

Chỉ tiêu chính

Sự tương đương về sinh khả dụng (phơi nhiễm) giữa Lantus U100 và Lantus U300 không được thiết lập. Sự tương đương về hiệu quả sinh học (hoạt tính) giữa Lantus U100 và Lantus U300 không được thiết lập.

Biến chính

Diện tích dưới đường cong thời gian nồng độ insulin glargin trong huyết thanh từ 0 đến 24 giờ (INS-AUC_(0-24giờ)) là không tương đương giữa Lantus U100 và Lantus U 300. Mức phơi nhiễm là thấp hơn 40% với U300. Diện tích dưới đường cong thời

gian so với GIR từ 0 đến 24 giờ ($\text{GIR-AUC}_{(0-24\text{giờ})}$) không tương đương nhau giữa Lantus U100 và Lantus U 300. Hoạt tính thấp hơn 40% với U300.

Biến phụ

Thời gian đạt được 50% $\text{INS-AUC}_{(0-24\text{giờ})}$ (giờ) là tương tự giữa Lantus U100 và Lantus U 300. Thời gian đạt được 50% $\text{GIR-AUC}_{(0-24\text{giờ})}$ (giờ) là lớn hơn 0,545 (giờ) (0,158 – 1,030) đối với Lantus U 300, mà có ý nghĩa thống kê.

Độ an toàn

Không có phản ứng có hại nghiêm trọng nào (AE) được thông báo. Năm (5) đối tượng mỗi liều điều trị (thử nghiệm và đối chứng) được thông báo tổng cộng 14 TEAE, tất cả đều có cường độ từ nhẹ đến vừa phải, và được giải quyết mà không để lại di chứng. Phản ứng được thông báo nhiều nhất là đau đầu (4 đối tượng mỗi liều điều trị) sau đó là buồn nôn, nôn và sốt (1 đối tượng ở liều điều trị bằng U 100), và đau do thủ thuật (1 đối tượng ở liều điều trị bằng U 300). Lưu ý, đau đầu là quan sát phổ biến trong các nghiên cứu kìm giữ và có liên quan đến việc truyền dung dịch glucoza tăng áp thẩm thấu. Tuy nhiên, mối liên quan với sản phẩm nghiên cứu không được loại trừ. Không có phản ứng nào tại vị trí tiêm được thông báo.

Kết luận

Insulin glargin U100 và insulin glargin U300 không tương đương về sinh khả dụng (phơi nhiễm) và hiệu quả sinh học (hoạt tính). Mức phơi nhiễm và hoạt tính sau khi dùng insulin glargin U300 ít hơn 40% so với mức phơi nhiễm và hoạt tính sau khi dùng insulin glargin U100 với cùng một lượng (0,4U/kg).

Tuy nhiên, insulin glargin U300 thể hiện profin PK (phơi nhiễm) và PD (hoạt tính) ổn định hơn so với insulin glargin U100, như được mong muốn đối với insulin cơ bản. Mức chênh lệch ngạc nhiên và bất ngờ về mức phơi nhiễm và hoạt tính giữa chế phẩm insulin glargin U100 và chế phẩm insulin glargin U300 sau khi dùng cùng một liều dưới da cho đối tượng khỏe mạnh được thể hiện hiệu quả trong các hình vẽ dưới đây. Lưu ý, ở cùng một thời điểm lượng glucoza trong máu là không thay đổi.

Sử dụng insulin glargin U300 không gặp phải các vấn đề về độ an toàn và khả năng dung nạp.

Ví dụ 7: Cơ sở nghiên cứu đối với nghiên cứu so sánh hoạt tính làm giảm glucoza và mức phơi nhiễm của ba liều insulin glargin U300 tiêm dưới da khác nhau

Các kết quả thu được từ nghiên cứu trên những người khỏe mạnh (xem các ví dụ 1-6) cho thấy sự không tương đương về mức phơi nhiễm và hiệu quả giữa Lantus® U100 và insulin glargin U300. Các đối tượng được nhận cùng một liều insulin glargin (0,4U/kg) đối với U100 và U300, nhưng sự phân phối của cùng một lượng đơn vị từ U300 tạo ra mức phơi nhiễm và hiệu quả ít hơn 40% so với sự phân phối từ U100. Tuy nhiên insulin glargin U300 thể hiện profin được lực học ổn định hơn so với Lantus® U100, như được mong muốn ở insulin cơ bản.

Do đó, một nghiên cứu mới được mô tả trong các ví dụ dưới đây so sánh hoạt tính làm giảm glucoza và mức phơi nhiễm của ba liều insulin glargin U300 tiêm dưới da khác nhau so với liều Lantus® U100 chuẩn làm liều so sánh trong địa điểm và bối cảnh nghiên cứu phép thử kim giữ đường huyết với các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1. Nghiên cứu này nhằm ước lượng liều U300 mà có hiệu quả tương đương với 0,4U/kg Lantus® U100 như được đánh giá bằng các thông số của mức sử dụng glucoza trong máu được cung cấp bởi kỹ thuật kim giữ.

Mức phơi nhiễm insulin glargin được đánh giá từ profin nồng độ-thời gian sau khi sử dụng dưới da và hoạt tính ở dạng mức sử dụng glucoza mỗi đơn vị insulin.

Nghiên cứu này được thiết kế để đánh giá hiệu quả chuyển hóa và mức phơi nhiễm của các liều insulin glargin U300 khác nhau so với liều Lantus® U100 chuẩn trong địa điểm và bối cảnh nghiên cứu phép thử kim giữ đường huyết ở các đối tượng bị bệnh đái tháo đường typ 1. Nghiên cứu này gồm bốn liều điều trị (R, T₁, T₂ và T₃), 4 giai đoạn điều trị (TP1-4) và 4 trình tự. Có một lần thăm khám sàng lọc (D-28 đến D-3), 4 lần thăm khám điều trị (D1 đến D2 trong giai đoạn từ TP1 đến TP4), và một lần thăm khám cuối nghiên cứu (giữa D5 đến D14 sau lần dùng liều cuối) với đánh giá cuối cùng các thông số về độ an toàn.

Các đối tượng được tiếp xúc với mỗi liều điều trị R, T₁, T₂ và T₃ một lần theo cách chéo nhau, mù đôi và ngẫu nhiên theo thiết kế ô vuông latin. Thiết kế này được coi là thích hợp để đánh giá tác dụng dược lý và mức phơi nhiễm của các liều insulin glargin U300 khác nhau so với Lantus® U100.

Liều Lantus® U100 0,4U/kg được chọn cho nghiên cứu này được cho là tạo ra glucoza huyết bình thường ở các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1 và được

nghiên cứu rõ ràng trong các nghiên cứu kìm giữ khác ở các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1.

Ba liều khác nhau 0,4, 0,6 và 0,9U/kg được thử nghiệm đối với insulin glargin U300. Khoảng liều này cho phép nội suy một liều xấp xỉ có hiệu quả tương đương với liều Lantus® U100 0,4U/kg. Liều 0,4U/kg insulin glargin U300 đã được thử nghiệm trên những người tình nguyện khỏe mạnh (xem các ví dụ 1 - 6) và được nhận thấy là có hoạt tính kém hơn so với liều Lantus® U100 0,4U/kg trong 30 giờ, cuối giai đoạn quan sát tiền định. Hoạt tính sinh học của liều insulin glargin U300 0,4U/kg như được đánh giá bằng tổng mức sử dụng glucoza thấp hơn 39,4% so với hoạt tính sinh học của thuốc đối chứng (0,4U/kg Lantus® U100). Liều insulin glargin U300 cao hơn tương ứng, ví dụ liều insulin glargin U300 0,6U/kg, được cho là có hoạt tính làm giảm glucoza gần tương đương so với liều Lantus® U100 0,4U/kg. Hơn thế nữa, sự tăng liều cân đối cho phép thăm dò profin phơi nhiễm và tác dụng theo tỷ lệ liều.

Nghiên cứu trên bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1 tránh tác động trùng hợp của insulin nội sinh và cho phép đánh giá mức phơi nhiễm và thời gian tác dụng tốt hơn. Hơn thế nữa, việc thiếu thử nghiệm đặc hiệu insulin glargin buộc phải sử dụng thử nghiệm mà độc được tất cả insulin nội sinh. Do đó, nguồn insulin bổ sung bất kỳ ngoài insulin glargin ngoại sinh sẽ khiến cho nồng độ insulin quá cao.

Nghiên cứu này có thiết kế chéo nhau; vì lý do thực hành và đạo đức không quá 3 liều U300 sẽ được so sánh với Lantus® U100. Đánh giá hoạt tính làm giảm glucoza của các sản phẩm insulin tác dụng kéo dài cần địa điểm và bối cảnh nghiên cứu kìm giữ đường huyết trong đối đa 36 giờ do thời gian tác dụng kéo dài.

Dược chất, insulin glargin, là giống nhau ở cả hai chế phẩm, U100 và U300. Các liều được sử dụng trong nghiên cứu này nằm trong cùng một khoảng sử dụng thường xuyên. Mặc dù toàn bộ nguy cơ giảm glucoza huyết không được loại trừ hoàn toàn, nhưng nguy cơ này được kiểm soát bằng kỹ thuật kìm giữ đường huyết.

Dược lực học

Hoạt tính dược lực học của insulin glargin được đánh giá bằng kỹ thuật kìm giữ đường huyết ở các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1, đây là quy trình chuẩn được thiết lập để đánh giá tác dụng của các sản phẩm insulin được sử dụng ngoại sinh đến mức sử dụng glucoza trong máu.

Các thông số cụ thể để đánh giá mức sử dụng glucoza trong địa điểm và bối cảnh nghiên cứu kìm giữ đường huyết là tốc độ truyền glucoza (GIR) được chuẩn hóa theo thể trọng, tổng lượng glucoza được sử dụng, $GIR-AUC_{0-36}$, và thời gian để đạt được tỷ lệ $GIR-AUC_{0-36}$ nhất định như thời gian đạt được 50% $GIR-AUC_{0-36}$.

Các thông số bổ sung là GIR được chuẩn hóa theo thể trọng san bằng tối đa, GIR_{max} , và thời gian đạt được GIR_{max} , $GIR-T_{max}$.

Thời gian tác dụng của insulin glargin thu được từ thời gian giữa lần dùng liều và độ lệch tiền định cao hơn mức đường huyết (phép thử kìm giữ).

Kiểm soát glucoza được thực hiện trong 36 giờ do thời gian tác dụng kéo dài của insulin glargin sau khi dùng dưới da.

Dược động học

Do bản chất giải phóng kéo dài của insulin glargin, nên profin nồng độ bị thiếu các đỉnh rõ rệt. Do đó, thời gian để đạt được 50% $INS-AUC$ ($T_{50\%} INS-AUC_{0-36}$) được tính toán dưới dạng số đo địa điểm thời gian của profin phơi nhiễm insulin glargin, và $INS-C_{max}$ và $INS-T_{max}$ sẽ là các số đo bổ sung.

Các mục đích nghiên cứu chính

Mục đích chính của nghiên cứu là để đánh giá tỷ lệ hiệu quả chuyển hóa của ba liều insulin glargin U300 khác nhau so với liều Lantus® U100 0,4U/kg.

Mục đích nghiên cứu phụ

Các mục đích phụ của nghiên cứu này là để đánh giá tỷ lệ phơi nhiễm của ba liều insulin glargin U300 khác nhau so với liều Lantus® U100 0,4U/kg, để so sánh thời gian tác dụng của các liều insulin glargin U300 khác nhau so với liều Lantus® U100 0,4U/kg, để nghiên cứu mối quan hệ đáp ứng liều và phơi nhiễm liều của insulin glargin U300, và đánh giá độ an toàn và khả năng dung nạp của insulin glargin U300 ở các đối tượng bị bệnh đái tháo đường typ 1.

Ví dụ 8: thiết kế nghiên cứu, mô tả quy trình

Nghiên cứu pha I, đơn trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên, chéo nhau (4 liều điều trị, 4 giai đoạn điều trị và 4 trình tự; ô vuông latin), kiểm soát tích cực, với khoảng thời gian giữa hai lần can thiệp giữa các giai đoạn điều trị (5-18 ngày, được ưu tiên là 7 ngày) ở các đối tượng bị bệnh đái tháo đường typ 1 nam và nữ nhận các liều đơn insulin glargin với lượng

- 0,4U/kg Lantus® U100 (= đối chứng R)

- 0,4U/kg Insulin glargin U300 (= thử nghiệm T₁)
- 0,6U/kg Insulin glargin U300 (= thử nghiệm T₂)
- 0,9U/kg Insulin glargin U300 (= thử nghiệm T₃)

Bốn liều điều trị R và T₁₋₃ được dùng chéo nhau trong bốn giai đoạn điều trị (TP 1 đến TP 4) với bốn trình tự

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

được thiết kế ngẫu nhiên cho các đối tượng (tỷ lệ 1:1:1:1).

Thời gian tham gia nghiên cứu

- Tổng thời gian nghiên cứu cho một đối tượng: khoảng 4 đến 11 tuần (thời gian tối thiểu-tối đa, phụ thuộc vào thời gian giữa hai lần can thiệp, sàng lọc loại trừ)
- Thời gian của mỗi phần nghiên cứu ở một đối tượng:
 - Sàng lọc: 3 đến 28 ngày (D-28 đến D-3)
 - Giai đoạn điều trị 1 - 4: 2 ngày (1 ngày ở qua đêm)
 - Thời gian giữa hai lần can thiệp: 5 - 18 ngày (ưu tiên 7 ngày giữa các lần dùng liều liên tiếp)
 - Lần thăm khám cuối nghiên cứu: 1 ngày giữa D5 và D14 sau khi sử dụng thuốc nghiên cứu lần cuối

Ví dụ 9: Chọn đối tượng

Số đối tượng được lên kế hoạch: ít nhất 24 đối tượng được tham gia để có được 20 đối tượng có thể đánh giá.

Tiêu chuẩn tham gia

Số liệu thống kê dân số

I 01. Đối tượng nam hoặc nữ, có độ tuổi nằm trong khoảng từ 18 đến 65 tuổi, bao gồm cả đối tượng bị bệnh đái tháo đường typ 1 hơn một năm, như được xác định bởi hiệp hội đái tháo đường Mỹ (American Diabetic Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;21:5-19)

I 02. Tổng liều insulin là < 1,2U/kg/ngày

I 03. Thể trọng nằm trong khoảng từ 50,0kg đến 95,0kg nếu đối tượng là nam, nằm trong khoảng từ 50,0kg đến 85,0kg nếu đối tượng là nữ, chỉ số khối cơ thể nằm trong khoảng từ 18,0 đến 30,0kg/m²

Tình trạng sức khỏe

I 04. C-peptit trong huyết thanh âm tính khi đói ($< 0,3\text{nmol/l}$)

I 05. Glycohemoglobin (HbA1c) $\leq 9,0\%$

I 06. Phác đồ insulin ổn định trong ít nhất 2 tháng trước khi nghiên cứu (về độ an toàn của đối tượng và tính nguyên vẹn của nghiên cứu về mặt khoa học)

I 07. Các phát hiện bình thường trong bệnh sử và khám sức khỏe (hệ tim mạch, ngực và phổi, tuyến giáp, bụng, hệ thần kinh, da và niêm mạc, và hệ cơ xương), trừ khi nhà nghiên cứu nhận thấy tính bất thường không có liên quan về mặt lâm sàng và không làm ảnh hưởng đến việc thực hiện nghiên cứu (về độ an toàn của đối tượng và tính nguyên vẹn của nghiên cứu về mặt khoa học)

I 08. Dấu hiệu sinh tồn bình thường sau 10 phút nghỉ ngơi ở tư thế nằm ngửa: 95mmHg $<$ huyết áp tâm thu $<$ 140mmHg; 45mmHg $<$ huyết áp tâm trương $<$ 90mmHg; 40bpm $<$ nhịp tim $<$ 100bpm

I 09. ECG 12 chuyển đạo chuẩn bình thường sau 10 phút nghỉ ngơi ở tư thế nằm ngửa; 120ms $<$ PQ $<$ 220ms, QRS $<$ 120ms, QTc $\leq$ 440ms nếu là nam, $\leq$ 450ms nếu là nữ

I 10. Các thông số phòng thí nghiệm nằm trong khoảng bình thường (hoặc ngưỡng sàng lọc xác định đối với vị trí nhà nghiên cứu), trừ khi nhà nghiên cứu nhận thấy tính bất thường không có liên quan về mặt lâm sàng đối với các bệnh nhân đái tháo đường; tuy nhiên creatinin trong huyết thanh nên thấp hơn một cách chặt chẽ so với mức chuẩn thí nghiệm trên; các enzym gan (AST, ALT) và bilirubin (trừ khi đối tượng có hội chứng Gilbert được chứng minh bằng tài liệu) không nên vượt quá 1,5 ULN

Chỉ các đối tượng nữ

I 11. Phụ nữ có khả năng sinh nở (sau mãn kinh ít hơn hai năm hoặc không trải qua phẫu thuật ngừa thai trong hơn 3 tháng), phải có xét nghiệm thử thai β -HCG trong huyết thanh âm tính khi sàng lọc và xét nghiệm thử thai β -HCG trong nước tiểu âm tính vào ngày thứ 1 ở giai đoạn TP1 đến TP4 và phải sử dụng phương pháp hạn chế sinh đẻ có hiệu quả cao, mà được xác định là các phương pháp mà có tỷ lệ thất bại thấp (tức là nhỏ hơn 1% mỗi năm) theo thông báo hướng dẫn về các nghiên cứu độ an toàn không

lâm sàng để thực hiện các thử nghiệm lâm sàng ở người đối với các thuốc (CPMP/ICH/286/95, các sửa đổi). Trong suốt toàn bộ nghiên cứu, các đối tượng nữ có khả năng sinh con phải sử dụng hai phương pháp tránh thai độc lập, ví dụ dùng màng chắn và bao cao su được bao chất diệt tinh trùng. Sử dụng bao cao su và kem diệt tinh trùng không đủ tin cậy. Đối với phụ nữ sau mãn kinh với thời gian mãn kinh là ít hơn hai năm, và không trải qua phẫu thuật ngừa thai trong hơn 3 tháng, tình trạng hocmon sẽ được xác định ($\text{FSH} > 30\text{IU/L}$, $\text{estradiol} < 20\text{pg/mL}$)

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh sử và tình trạng lâm sàng

E 01. Bệnh sử hoặc sự có mặt bất kỳ bệnh tim mạch có liên quan đến lâm sàng, bệnh phổi, bệnh dạ dày-đường ruột, bệnh gan, bệnh thận, bệnh chuyển hóa (ngoài bệnh đái tháo đường typ 1), bệnh về máu, bệnh thần kinh, bệnh tâm thần, bệnh hệ thống (làm ảnh hưởng đến toàn bộ cơ thể), bệnh về mắt, bệnh phụ khoa (nếu là nữ), hoặc bệnh truyền nhiễm; bệnh truyền nhiễm cấp tính bất kỳ hoặc các dấu hiệu của bệnh cấp tính

E 02. Hơn một giai đoạn bị giảm glucoza huyết nghiêm trọng kèm tai biến, hôn mê hoặc cần sự trợ giúp từ người khác trong suốt hơn 6 tháng

E 03. Đau đầu và/hoặc đau nửa đầu nặng thường xuyên, buồn nôn và/hoặc nôn tái phát (hơn hai lần một tháng)

E 04. Mất máu ($\geq 300\text{ml}$) trong 3 tháng trước khi tham gia

E 05. Giảm huyết áp triệu chứng (bất kể lý do gì làm giảm huyết áp), hoặc giảm huyết áp tư thế không triệu chứng được định nghĩa bằng mức giảm SBP bằng hoặc lớn hơn 20mmHg trong 3 phút nếu thay đổi từ tư thế nằm sang tư thế đứng

E 06. Sự có mặt hoặc tiền sử dị ứng thuốc hoặc bệnh dị ứng có ý nghĩa lâm sàng theo đánh giá của nhà nghiên cứu

E 07. Khả năng cần điều trị trong suốt giai đoạn nghiên cứu bằng thuốc không được phép trong quy trình nghiên cứu lâm sàng

E 08. Tham gia thử nghiệm bằng thuốc nghiên cứu bất kỳ trong suốt ba tháng qua.

E 09. Các triệu chứng của bệnh có ý nghĩa lâm sàng trong ba tháng trước nghiên cứu, mà theo quan điểm của nhà nghiên cứu, có thể can thiệp vào mục đích của nghiên cứu

E 10. Có lạm dụng thuốc hoặc rượu (mức tiêu thụ rượu $> 40\text{g/ngày}$)

E 11. Hút hơn 5 điếu thuốc hoặc tương đương mỗi ngày, không thể nhin hút thuốc trong suốt nghiên cứu

E 12. Dùng quá nhiều đồ uống có bazơ xanthin (> 4 tách hoặc cốc/ngày)

E 13. Nếu là phụ nữ, mang thai (được xác định là xét nghiệm β -HCG dương tính), cho con bú

Chất can thiệp

E 14. Thuốc bất kỳ (bao gồm St John's Wort) trong 14 ngày trước khi tham gia, hoặc trong vòng 5 lần thời gian bán hủy thải trừ hoặc thời gian bán hủy dược lực học của thuốc đó, bất cứ thuốc nào sử dụng lâu nhất và đều đặn ngoài insulin vào tháng cuối trước khi bắt đầu nghiên cứu ngoại trừ hocmon tuyến giáp, thuốc hạ lipid và thuốc chống tăng huyết áp, và, nếu là nữ, ngoại trừ liệu pháp thay thế hocmon sau mẫu kinh hoặc tránh thai bằng hocmon; tiêm chủng bất kỳ trong vòng 28 ngày cuối

Các điều kiện chung

E 15. Đối tượng mà, theo đánh giá của nhà nghiên cứu, có thể không phù hợp trong suốt nghiên cứu, hoặc không thể hợp tác do vấn đề ngôn ngữ hoặc phát triển trí tuệ kém

E 16. Đối tượng ở giai đoạn loại trừ của nghiên cứu trước theo các quy định thích hợp

E 17. Đối tượng mà không được tiếp xúc trong trường hợp khẩn cấp

E 18. Đối tượng là nhà nghiên cứu hoặc nhà nghiên cứu phụ bất kỳ, trợ lý nghiên cứu, dược sỹ, điều phối viên nghiên cứu, hoặc nhân viên khác của họ, có liên quan trực tiếp đến việc thực hiện quy trình.

Tình trạng sinh học

E 19. Phản ứng dương với xét nghiệm bất kỳ dưới đây: kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBs Ag), kháng thể lõi kháng viêm gan B (Ab kháng HBc) nếu hợp chất có hoạt tính miễn dịch có thể có, kháng thể kháng virus viêm gan C (kháng HCV2), kháng thể kháng virus gây suy giảm miễn dịch ở người 1 và 2 (Ab kháng HIV1 và kháng HIV2)

E 20. Các kết quả dương tính đối với sàng lọc thuốc trong nước tiểu (amphetamin/methamphetamin, barbiturat, benzodiazepin, cannabinoit, cocain, opiat)

E 21. Xét nghiệm rượu dương tính

Đặc hiệu với nghiên cứu

E 22. Quá mẫn cảm với insulin glargin và tá dược đã được biết đến

E 23. Tiền sử hoặc sự có mặt chứng huyết khối tĩnh mạch chân sâu hoặc xuất hiện thường xuyên chứng huyết khối tĩnh mạch chân sâu ở quan hệ huyết thống cấp độ 1 (bố mẹ, anh chị em hoặc con)

Ví dụ 10: Điều trị

Sản phẩm nghiên cứu

- Insulin glargin

Hai chế phẩm insulin glargin khác nhau được sử dụng:

- Dung dịch lantus® U100 để tiêm chứa 100U/ml insulin glargin (sản phẩm bán trên thị trường)

- Dung dịch insulin glargin U300 để tiêm chứa 300U/ml insulin glargin

- Liều:

- Lantus® U100: 0,4U/kg (= đối chứng R)

- Insulin glargin U300: 0,4, 0,6 và 0,9U/kg (=thử nghiệm T₁-T₃)

- Đồ chứa: hộp chứa thủy tinh có dung tích 3ml

• Đường dùng: được dùng dưới da theo chiều ngang cách rốn bên trái và bên phải 5cm.

- Các điều kiện: để đối

- Thời gian điều trị: 1 ngày mỗi giai đoạn, liều đơn

- Bắt đầu: 09:00 vào ngày thứ 1 (D1) ở giai đoạn điều trị 1 đến 4 (TP1-4)

- Các liều điều trị khác cho 100% đối tượng tham gia được đề xuất

Bảng 4 – Liều điều trị

	Liều điều trị đối chứng Lantus® U100	Liều điều trị thử nghiệm Insulin glargin U300
INN	Insulin glargin (chất đồng đẳng insulin của người tái tổ hợp)	Insulin glargin (chất đồng đẳng insulin của người tái tổ hợp)
Chế phẩm	Hộp chứa 3ml dung dịch U100 1ml chứa: 3,637mg insulin của người 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg [đẳng mol với 100 IU insulin của người] 30µg kẽm 2,7mg m-cresol 20mg glyxerol 85% HCl và NaOH, pH 4,0 trọng lượng riêng 1,004g/ml	Hộp chứa 3ml dung dịch U300 1ml chứa: 10,913mg insulin của người 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg [đẳng mol với 300 IU insulin của người] 90µg kẽm 2,7mg m-cresol 20mg glyxerol 85% HCl và NaOH, pH 4,0 trọng lượng riêng 1,006g/ml

	Liều điều trị đối chứng Lantus® U100	Liều điều trị thử nghiệm Insulin glargin U300
Liều	0,4U/kg	• 0,4U/kg • 0,6U/kg • 0,9U/kg
Nhà sản xuất	sanofi-aventis Deutschland GmbH	sanofi-aventis Recherche & Development, Montpellier, France
Số mề	Chế phẩm thương mại, được mua thông qua CRO	tbd

INN = danh pháp quốc tế

Liều dùng

Đây là nghiên cứu liều đơn với tổng cộng bốn lần sử dụng thuốc nghiên cứu. Các đối tượng được lấy ngẫu nhiên theo các trình tự liều điều trị đối chứng và liều điều trị thử nghiệm khác nhau sao cho mỗi đối tượng nhận liều điều trị đối chứng (R) và mỗi liều điều trị thử nghiệm (T₁₋₃) một lần.

Các vị trí tiêm là bên phải hoặc bên trái của rốn, và cả hai vị trí được sử dụng cho các lần tiêm riêng. Thời gian giữa hai lần can thiệp nằm trong khoảng từ 5 đến 18 ngày cách các ngày dùng liều liên tiếp, được ưu tiên là 7 ngày (7 ngày giữa các lần dùng thuốc liên tiếp). Khoảng thời gian giữa hai lần can thiệp khác nhau ở từng người một cho phép cả người tham gia và nhà nghiên cứu điều chỉnh theo nhu cầu của họ. Bằng kinh nghiệm, 5 ngày là khoảng thời gian tối thiểu để phục hồi cho phép người tham gia thực hiện 1 phép thử kim giữ mỗi tuần, trong khi đó 18 ngày là sự gián đoạn 3 tuần giữa các ngày dùng liều, cho phép đối tượng tự do hoàn thành các yêu cầu bắt buộc không có liên quan đến nghiên cứu, nếu không thể tránh khỏi.

Việc dùng IP được sử dụng trong các điều kiện đối; đối tượng tiếp tục được để đói trong suốt toàn bộ giai đoạn kìm giữ.

Nồng độ glucoza trong máu nằm trong khoảng 5,5mmol/l (100mg/dl) $\pm$ 20% mà không cần truyền glucoza trong giờ cuối trước khi dùng liều trong suốt tiền phép thử kìm giữ. Nếu lượng glucoza trong máu ổn định trong ít nhất 1 giờ mà không cần truyền glucoza, IP được sử dụng. Không dùng IP trước 9 giờ sáng và không muộn hơn 14 giờ ngày thứ 1 trong giai đoạn điều trị 1 đến 4. Nếu lượng glucoza trong máu không được làm ổn định trước 14 giờ, không sử dụng liều. Lần thăm khám được kết thúc và đối tượng được lên kế hoạch cho lần thăm khám dùng liều mới 1 – 7 ngày sau đó.

Mỗi đối tượng và việc dùng liều hộp chứa mới được sử dụng.

Việc dùng IP được thực hiện bởi một người mà không có liên quan đến nghiên cứu hoặc một phần đội nghiên cứu ở CRO. Người này nhận mã ngẫu nhiên để chuẩn bị dùng IP theo danh sách ngẫu nhiên mở và do đó cho liều các đối tượng. Chế phẩm và liều dùng được theo dõi và được kiểm tra bởi người độc lập thứ hai. Các tài liệu tương ứng về việc bào chế liều và trình tự điều trị được giữ kín nghiêm ngặt và không được để lộ cho người khác bất kỳ.

Tính toán liều IP (insulin glargin)

Để tính toán lượng insulin glargin được sử dụng cho mỗi đối tượng, thể trọng (tính theo kg) được xác định đến một chữ số thập phân và lượng insulin tính toán được được làm tròn lên hoặc xuống theo số nguyên như được thể hiện trong các ví dụ dưới đây đối với liều 0,6U/kg insulin glargin:

- Đối tượng có thể trọng bằng 75,3kg nhận 45U insulin ($75,3 \times 0,6 = 45,18$ mà được làm tròn xuống thành 45);
- Đối tượng có thể trọng bằng 74,4kg nhận 45U insulin ($74,4 \times 0,6 = 44,64$, mà được làm tròn lên thành 45).

Thể trọng được ghi lại trong suốt TP1 D1 được sử dụng để tính toán liều thuốc nghiên cứu cho tất cả các giai đoạn điều trị. Liều thuốc nghiên cứu không bị thay đổi nếu cân nặng của đối tượng thay đổi ít hơn hoặc bằng 2kg giữa TP1 và một trong số các TP tiếp theo. Nếu thể trọng của đối tượng thay đổi hơn 2kg giữa TP1 và một trong số các TP tiếp theo, liều thuốc nghiên cứu được tính toán lại dựa trên cân nặng ở D1 của giai đoạn điều trị tương ứng.

Bơm và kim tiêm

Bơm và kim tiêm được gắn thích hợp để sử dụng chính xác lượng nhỏ dung dịch tiêm được sử dụng (ví dụ, Becton Dickinson, Ref 305502, Dimensions: 1ml 27G 3/8 0,40x10). Bơm tiêm được cung cấp bởi nhà nghiên cứu.

Các sản phẩm khác

Các sản phẩm khác được dùng trong suốt quy trình kim giữ được mô tả trong bảng 5.

Bảng 5 – Chế phẩm truyền

Mã thuốc	INN	Chế phẩm	Nhà sản xuất	Liều dùng/đường dùng
Glucosa	Glucosa	dung dịch 20% để truyền	Được chứng nhận, chọn lựa	truyền tĩnh mạch

Mã thuốc	INN	Chế phẩm	Nhà sản xuất	Liều dùng/đường dùng
Intramed Heparin Natri	Heparin	Lọ chứa 5ml dung dịch (5000 IU/ml)	bởi PROFIL Được chứng nhận, chọn lựa bởi PROFIL	truyền tĩnh mạch
natri clorua 0,9%	Natri clorua	Dung dịch	Được chứng nhận, chọn lựa bởi PROFIL	truyền tĩnh mạch
Apidra®	Insulin glulisin	100U/ml để tiêm	sanofi-aventis	truyền tĩnh mạch

Dung dịch glucoza, dung dịch natri clorua, heparin và insulin glulisin được cung cấp bởi nhà nghiên cứu.

Dung dịch glucoza: dung dịch glucoza 20% được truyền nhờ thiết bị Biostator™ để giữ cho lượng glucoza trong máu của từng đối tượng ở mức đích đã định. Bơm truyền thứ hai (một phần Biostator™) phân phối dung dịch natri clorua 0,9% để giữ cho đường truyền mở và nhận dịch truyền. Trong trường hợp lượng dung dịch glucoza 20% cần thiết vượt quá dung tích truyền của Biostator™, thì bơm truyền glucoza thứ hai được lắp thêm.

Heparin: Dung dịch heparin liều thấp (10.000 đơn vị heparin/100ml dung dịch nước muối) được truyền thông qua ống thông hai nòng. Dung dịch heparin được thêm vào cùng với máu được sử dụng để đo lượng glucoza trong máu nhờ Biostator's™ trong nòng còn lại của ống thông và nhằm mục đích ngăn ngừa sự đông cục máu trong hệ thống.

Insulin glulisin: 15U Apidra® [100U/ml] được sử dụng với 49ml dung dịch nước muối, mà 1ml máu riêng của đối tượng được bổ sung để ngăn ngừa sự bám dính, tạo ra nồng độ bằng 0,3U/ml, mà được truyền ở tốc độ riêng để đạt được sự đẳng đường huyết.

Mô tả các phương pháp mù

Các đối tượng được nhận bốn liều điều trị khác nhau (R, T₁, T₂ và T₃) theo thiết kế ngẫu nhiên, mù và chéo nhau. Để duy trì mù, một người thứ ba tham gia không mù được tham gia để phân phối và dùng IP. Mặt khác người này không tham gia vào nghiên cứu và/hoặc một phần đội nghiên cứu ở CRO, không để lộ thông tin bất kỳ cho ai và đảm bảo duy trì điều kiện mù của nghiên cứu. Người này được nhận mã ngẫu nhiên và do đó cho liều đối tượng. Bào chế IP và việc dùng liều được theo dõi và kiểm

tra bởi một người độc lập thứ hai, người này cũng có quyền nhận mã ngẫu nhiên nhưng đồng thời buộc phải giữ bí mật.

Phương pháp phân chia đối tượng vào nhóm điều trị

IP được sử dụng theo quy trình nghiên cứu lâm sàng chỉ cho các đối tượng mà chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Các đối tượng mà tuân theo tất cả các tiêu chuẩn tham gia/loại trừ được phân chia trước khi dùng sản phẩm nghiên cứu vào ngày thứ 1 trong giai đoạn điều trị 1:

- Số đối tượng gia tăng theo thứ tự thời gian tham gia vào sáng ngày thứ 1 trong giai đoạn điều trị 1. Số đối tượng gồm 9 con số bao gồm ba phần hợp thành (ví dụ, 276 001 001, 276 001 002, 276 001 003, v.v.), trong đó 3 chữ số thứ nhất (276) là số nước, 3 chữ số giữa là số vị trí và 3 chữ số cuối là số gia tăng đối tượng trong cùng một vị trí. Số đối tượng vẫn giữ nguyên không đổi và cho phép đối tượng này được xác định trong suốt toàn bộ nghiên cứu.

- Số điều trị theo thứ tự đã lên kế hoạch trước theo danh sách được lấy ngẫu nhiên với đối tượng thích hợp tiếp theo luôn luôn nhận số điều trị tiếp theo theo danh sách ngẫu nhiên.

Sử dụng IP là theo trình tự điều trị ngẫu nhiên.

Đối tượng bị rút khỏi nghiên cứu vẫn giữ số đối tượng và số điều trị, nếu đã được phân chia. Các đối tượng thay thế có số xác nhận khác (tức là, 500 + số đối tượng mà ngừng nghiên cứu). Mỗi đối tượng nhận trình tự điều trị giống như đối tượng mà ngừng thử nghiệm.

Đối tượng không được sàng lọc được gán một số khác, ví dụ, 901, 902 (được ghi lại trong CRF chỉ trong trường hợp AE xảy ra trong suốt giai đoạn sàng lọc sau khi ký vào bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu).

Lưu ý: Việc lấy ngẫu nhiên đối tượng xảy ra sau khi các nhà nghiên cứu khẳng định các đối tượng thích hợp cho nghiên cứu này. Các thông số cơ bản là các thông số có giá trị gần nhất trước khi dùng liều.

Đóng gói và dán nhãn

Dung dịch insulin glargin U300 được cung cấp bởi sanofi-aventis trong các hộp nhóm lại bao gồm hộp chứa có dung tích 3ml.

Số IP tương ứng được trình bày dưới sự chịu trách nhiệm của sanofi-aventis theo thực hành sản xuất tốt và các yêu cầu quy định tại địa phương và được cung cấp cho CRO.

Nội dung của nhãn tuân theo các yêu cầu và tiêu chuẩn quy định của địa phương.

Lantus® U100 là sẵn có trên thị trường và được đặt bởi CRO.

Điều kiện bảo quản

Tất cả IP được bảo quản trong phòng khóa thích hợp dưới sự chịu trách nhiệm của nhà nghiên cứu, và chỉ người có thẩm quyền mới được ra vào.

IP phải được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +2°C đến +8°C, được bảo quản tránh ánh sáng và không cần đông lạnh.

Truy cập mã ngẫu nhiên trong suốt nghiên cứu

Để duy trì mù, một người tham gia thứ ba không mù chịu trách nhiệm cho việc dùng và phân phối IP. Mặt khác, người này không tham gia vào nghiên cứu và/hoặc một phần của đội nghiên cứu ở CRO, không để lộ thông tin bất kỳ cho bất kỳ ai và đảm bảo duy trì tình trạng mù của nghiên cứu. Người này nhận mã ngẫu nhiên và do đó cho liệu các đối tượng. Bào chế IP và việc dùng liệu được theo dõi và kiểm tra bởi một người độc lập thứ hai mà cũng truy cập mã ngẫu nhiên nhưng phải được buộc giữ bí mật.

Trường hợp phản ứng có hại, mã không được giải ngoại trừ trong các trường hợp khi thông tin của sản phẩm nghiên cứu là cần thiết để điều trị đối tượng. Đối với mỗi đối tượng, nguyên liệu giải mã mà chứa tên của thuốc điều trị được cung cấp dưới dạng phong bì. Phong bì này được giữ ở nơi an toàn đúng vị trí trong suốt thử nghiệm lâm sàng. Đơn vị cung cấp tìm kiếm tất cả nguyên liệu giải mã (đã mở hoặc đóng) khi hoàn tất thử nghiệm lâm sàng.

Nếu mù bị phá vỡ, nhà nghiên cứu cung cấp tư liệu ngày mở và lý do giải mã trong dữ liệu nguồn.

Nhà nghiên cứu, dược sỹ lâm sàng, hoặc nhân viên khác được phép bảo quản và phân phối IP chịu trách nhiệm cho việc đảm bảo rằng IP sử dụng trong nghiên cứu chắc chắn được duy trì như được chỉ định bởi đơn vị cung cấp và theo các quy định yêu cầu thích hợp.

Tất cả IP được phân phối theo quy trình thử nghiệm lâm sàng và được chịu trách nhiệm bởi nhà nghiên cứu để đảm bảo rằng hồ sơ chính xác của IP được lấy ra và đưa trở lại được duy trì.

Thuốc điều trị đồng thời

Sử dụng thuốc đồng thời không được phép trong suốt nghiên cứu như được nêu trong tiêu chuẩn loại trừ số E14, ngoại trừ các thuốc được nêu trong tiêu chuẩn này, và được dùng trong khung thời gian nhất định (xem E14) trước khi đối tượng tham gia vào ngày thứ 1 của giai đoạn điều trị 1.

Để ngăn ngừa sự can thiệp của phương pháp điều trị bằng insulin chuẩn ở đối tượng vào phép đo kim giữ, các đối tượng phải kiêng sử dụng insulin cơ bản và chuyển sang

- Các sản phẩm insulin tác dụng ngắn hoặc trung bình từ 48 giờ trước khi dùng liều ở ngày thứ 1 của giai đoạn TP1 đến TP4, nếu so với các sản phẩm insulin tác dụng kéo dài, tức là Lantus® (insulin glargin), Levemir® (detemir) hoặc ultralent insulin,
- Insulin tác dụng ngắn từ 24 giờ trước khi dùng liều ở ngày thứ 1 của giai đoạn TP1 đến TP4 nếu so với các sản phẩm insulin tác dụng trung bình, tức là NPH-insulin

Tiêm dưới da lần cuối insulin tác dụng ngắn không muộn hơn 9 giờ trước khi dùng thuốc nghiên cứu. Các đối tượng theo liệu pháp bơm ngừng truyền insulin vào sáng ngày thứ 1, ít nhất 6 giờ trước mỗi lần dùng IP (khoảng 03:00 giờ đồng hồ giả sử bắt đầu dùng IP lúc 09:00).

Đối với các phản ứng có hại có tính chất triệu chứng mà không gây nguy hiểm đến độ an toàn của đối tượng (ví dụ, đau đầu) thuốc dùng đồng thời được dự trữ cho các phản ứng có hại có cường độ nặng hoặc có cường độ vừa phải mà dai dẳng trong một khoảng thời gian dài. Cụ thể là, sử dụng axetaminophen/paraxematol bị cấm nếu xảy ra nguy cơ độc hại gan hoặc ngay khi xảy ra các bất thường enzym của gan.

Tuy nhiên, nếu liệu điều trị đặc hiệu cần vì một lý do nào đó, hồ sơ chính xác phải được giữ ở dạng hồ sơ thích hợp, bao gồm tên của thuốc (danh pháp quốc tế), liều dùng hằng ngày và thời gian sử dụng. Đơn vị cung cấp phải được thông báo trong vòng 48 giờ thông qua fax hoặc thư điện tử, ngoại trừ điều trị đau đầu.

Điều trị các phản ứng dị ứng tiềm ẩn tuân theo các khuyến cáo như được công bố trong tài liệu nào đó (Samspon HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006;117(2):391-397). Tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của phản ứng dị ứng, việc điều trị bằng các thuốc kháng histamin, corticosteroid và epinephrin có thể được xem xét.

Trách nhiệm giải trình và việc tuân thủ điều trị

- Tuân thủ dùng IP:
 - IP được dùng dưới sự giám sát y tế trực tiếp và hồ sơ thích hợp được hoàn tất bởi đơn vị cung cấp phân phối và dùng IP hoặc người được ủy quyền; bất kỳ thông tin nào về trình tự điều trị hoặc liều dùng không được để lộ và các tài liệu được khóa không để cho những người khác tham gia nghiên cứu truy cập
 - Mức hấp thu IP được khẳng định bởi các kết quả thử nghiệm thuốc đo được
- Trách nhiệm giải trình IP:
 - Đơn vị cung cấp phân phối và dùng IP hoặc người được ủy quyền đếm số hộp chứa còn lại trong các hộp trả lại, sau đó điền vào mẫu tham gia điều trị (Treatment Log Form)
 - Nhà nghiên cứu ghi lại thông tin về ngày và thời gian dùng liều ở (các) trang thích hợp của mẫu báo cáo trường hợp (case report form - CRF)
 - Đội kiểm tra theo dõi nghiên cứu sau đó kiểm tra số liệu CRF bằng cách so sánh chúng với IP và các bản trách nhiệm giải trình thích hợp sau khi khóa cơ sở dữ liệu (để ngăn ngừa hiện tượng không mù trong nghiên cứu)

Hộp chứa sử dụng được giữ bởi nhà nghiên cứu cho đến khi biên bản nhất trí được chú thích đầy đủ được thực hiện bởi đơn vị cung cấp ở cuối nghiên cứu sau khi khóa cơ sở dữ liệu.

Ví dụ 11: Đánh giá sản phẩm nghiên cứu

Nghiên cứu này được thiết kế để đánh giá tác dụng chuyển hóa và tỷ lệ phơi nhiễm của ba liều insulin glargine U300 khác nhau so với liều Lantus® U100 0,4U/kg, để so sánh thời gian tác dụng của các liều insulin glargine U300 khác nhau so với liều Lantus® U100 0,4U/kg, để nghiên cứu đáp ứng liều và mối quan hệ phơi nhiễm liều của

insulin glargin U300, và để đánh giá độ an toàn và khả năng dung nạp insulin glargin U300 trong địa điểm và bối cảnh nghiên cứu kìm giữ đường huyết ở các đối tượng bị bệnh đái tháo đường typ 1.

Dược lực học

Phép thử kìm giữ đường huyết

Tác dụng dược lực học của insulin glargin, chủ yếu là tổng mức sử dụng glucoza và thời gian tác dụng của insulin, được đánh giá bằng kỹ thuật kìm giữ đường huyết.

Trong suốt phép thử kìm giữ đường huyết, nồng độ glucoza trong máu tĩnh mạch được biến thành máu động mạch, mà phản ánh sự cung cấp tổng mức sử dụng glucoza ở tất cả các mô, và tốc độ truyền glucoza (GIR) cần để duy trì nồng độ glucoza trong máu của đối tượng ở mức đích (mức kìm giữ) được đo liên tục và được ghi lại nhờ thiết bị Biostator™ (hệ thống kiểm tra glucoza liên tục, Life Sciences Instruments, Elkhart, IN, USA).

Lượng glucoza cần thiết (GIR-AUC) là số đo mức hấp thu glucoza vào các mô (mức sử dụng glucoza hoặc hoạt tính làm giảm glucoza) được gây ra bởi một lượng dư insulin ngoại sinh. Thiết bị Biostator™ xác định lượng glucoza trong máu ở các thời điểm cách nhau 1 phút và điều chỉnh tốc độ truyền glucoza để đáp ứng với các thay đổi lượng glucoza trong máu nhờ thuật toán tiên định.

Quy trình kìm giữ

Để ngăn ngừa sự can thiệp của phương pháp điều trị bằng insulin chuẩn ở đối tượng vào phép đo kìm giữ, các đối tượng phải không dùng insulin cơ bản và chuyển sang

- Các sản phẩm insulin tác dụng ngắn hoặc trung bình từ 48 giờ trước khi dùng liều ở ngày thứ 1 của giai đoạn TP1 đến TP4, nếu so với các sản phẩm insulin tác dụng kéo dài, tức là Lantus® (insulin glargin), Levemir® (detemir) hoặc ultralent insulin,
- Insulin tác dụng ngắn từ 24 giờ trước khi dùng liều ở ngày thứ 1 của giai đoạn TP1 đến TP4 nếu so với các sản phẩm insulin tác dụng trung bình, tức là NPH-insulin.

Tiêm dưới da lần cuối insulin tác dụng ngắn không muộn hơn 9 giờ trước khi dùng IP. Các đối tượng theo liệu pháp bơm ngừng truyền insulin vào sáng ngày thứ 1, ít

nhất 6 giờ trước mỗi lần sử dụng IP (khoảng 03:00 giờ đồng hồ giả sử bắt đầu dùng IP lúc 09:00).

Trong suốt giai đoạn điều trị 1 đến 4 (TP1 – TP4), các đối tượng được nhận vào phòng bệnh vào sáng ngày thứ 1 sau khi để đói qua đêm trong ít nhất 10 giờ.

Vào sáng ngày thứ 1, bắt đầu quy trình trước khi giữ và các đối tượng được nối với BiostatorTM. Nồng độ glucoza trong máu được điều chỉnh đến mức nằm trong khoảng từ 4,4 đến 6,6mmol/l (80-120mg/dl) và được duy trì trong giới hạn này bằng cách sử dụng một liều cao chất tương tự insulin tác dụng nhanh qua tĩnh mạch (ví dụ, insulin glulisin) và truyền riêng glucoza sau đó nếu cần.

60 phút trước khi dùng thuốc nghiên cứu, glucoza trong máu được điều chỉnh đến 5,5mmol/l (100mg/dl) $\pm 20\%$ (mức giữ đẳng đường huyết) mà không cần truyền bất kỳ một lượng glucoza nào trong giờ cuối trước khi dùng liều. Truyền insulin glulisin được dừng ngay trước khi dùng thuốc nghiên cứu.

Nếu lượng glucoza trong máu ổn định trong ít nhất 1 giờ trong khoảng 5,5mmol/l (100mg/dl) $\pm 20\%$ mà không cần truyền bất kỳ một lượng glucoza nào, IP được sử dụng (= T0 vào ngày thứ 1 trong giai đoạn từ TP1 đến TP4, khoảng 09:00). Các đối tượng nhận thuốc đối chứng hoặc thử nghiệm (R, T₁₋₃, xem bảng 4) như được chỉ định ngẫu nhiên. Các lần tiêm được tiến hành ở bên trái hoặc phải của rốn.

Sử dụng IP không diễn ra trước 09:00 giờ sáng và không sau 14:00 giờ vào ngày thứ 1 ở giai đoạn điều trị 1 đến 4. Nếu lượng glucoza trong máu không được làm ổn định trong suốt trước phép thử giữ trước 14:00 giờ, việc dùng liều không diễn ra. Lần thăm khám được kết thúc và đối tượng được lên kế hoạch cho lần thăm khám dùng liều mới 1 – 7 ngày sau đó.

Việc dùng IP được tiến hành trong các điều kiện đói; đối tượng tiếp tục bị bỏ đói trong suốt toàn bộ giai đoạn giữ.

Lượng glucoza trong máu trong phép thử giữ đẳng đường huyết tiếp tục được duy trì bằng cách truyền tĩnh mạch dung dịch glucoza cho đến cuối phép thử giữ.

Mục đích của việc cung cấp insulin cơ bản là để bổ sung vào hoặc thậm chí để thay thế việc tiết insulin nội sinh giữa các bữa ăn. Ở các đối tượng mà không tiết insulin nội sinh, nếu được mời tham gia vào nghiên cứu này, thì nên cung cấp insulin ngoại sinh chỉ với lượng insulin cần để giải quyết sự tổng hợp glucoza ở gan. Nếu được làm

thích ứng hoàn toàn, không cần thêm glucoza để bù vào lượng insulin dư. Tốc độ truyền glucoza thu được xấp xỉ là 0. Một khi hoạt động của insulin dừng lại, thì nồng độ glucoza trong máu sẽ tăng lên. Thời gian đến khi khởi phát tăng và thời gian để điều chỉnh nồng độ glucoza trong máu vượt quá ngưỡng tiền định được đọc bởi thiết bị BiostatorTM.

Các liều Lantus[®] U100 và insulin glargin U300 đã chọn cao hơn nhu cầu cơ bản trung bình mà kết quả là tạo ra nhu cầu glucoza nào đó được phản ánh ở GIR khá lớn tối đa 36 giờ.

Thông số biểu thị tương ứng của hiệu suất phép thử kìm giữ, tức là độ chính xác duy trì lượng glucoza trong máu ở mức kìm giữ cơ bản, là sự biến thiên glucoza trong máu trong suốt giai đoạn kìm giữ. Số đo sự biến thiên glucoza trong máu là hệ số biến đổi (CV%) mỗi phép thử kìm giữ riêng.

Hệ số biến đổi thấp của lượng glucoza trong máu là điều kiện tiên quyết để đánh giá một cách đúng đắn tác dụng của insulin trong địa điểm và bối cảnh nghiên cứu kìm giữ.

Giai đoạn kìm giữ là không quá 36 giờ sau khi tiêm thuốc nghiên cứu, phép thử kìm giữ tiền định kết thúc.

Các đối tượng tiếp tục bị bỏ đói trong suốt toàn bộ giai đoạn kìm giữ glucoza (tiền kìm giữ và kìm giữ) nhưng vẫn được tiếp xúc với nước tùy ý. Trường hợp lượng glucoza trong máu vượt quá 11,1mmol/l (200mg/dl) trước khi phép thử kìm giữ kết thúc trong 30 phút sau khi dừng truyền glucoza và nhà nghiên cứu khẳng định rằng các lỗi có thể có bất kỳ dẫn đến lượng glucoza trong máu vượt quá 11,1mmol/l là nhầm (200mg/dl) được loại trừ, insulin glulisin sử dụng trong thời gian kìm giữ trước khi dùng IP được dùng để kéo dài giai đoạn theo dõi đến 36 giờ. Trong trường hợp đó, đơn vị cung cấp phải được thông báo.

Các đối tượng được rút ra khỏi địa điểm và bối cảnh nghiên cứu kìm giữ khi lượng glucoza trong máu nằm trong khoảng đẳng đường huyết.

Người tham gia lại tiếp tục dùng thuốc trước nghiên cứu của họ vào ngày được cho về ở giai đoạn từ TP1 đến TP4, tức là ngày 2.

Tác dụng của các IP kéo dài khoảng từ 24 đến 36 giờ, đây là lý do tại sao những người tham gia bị giữ lại trong viện trong hai ngày.

Thời gian giữa hai lần can thiệp nằm trong khoảng từ 5 đến 18 ngày cách các ngày trong giai đoạn kìm giữ liên tiếp, ưu tiên là 7 ngày (7 ngày giữa hai lần dùng liều liên tiếp). Khoảng thời gian giữa hai lần can thiệp khác nhau từng người một cho phép cả người tham gia và nhà nghiên cứu điều chỉnh theo nhu cầu của họ. Theo kinh nghiệm, 5 ngày là khoảng thời gian phục hồi tối thiểu cho phép 1 phép thử kìm giữ mỗi tuần đối với người tham gia, trong khi đó 18 ngày là sự gián đoạn 3 tuần giữa các ngày dùng liều, cho phép đối tượng tự do hoàn thành các điều kiện bắt buộc không có liên quan đến nghiên cứu, nếu không thể tránh được.

Sàng lọc và ngày thứ 1 của giai đoạn TP1 không cách nhau quá 28 ngày, trong khi đó EOS xảy ra không trước ngày thứ 5 hoặc không sau ngày thứ 14 sau khi dùng liều lần cuối, tương ứng.

Thời gian lấy mẫu được lực học

Máu tĩnh mạch được biến thành máu động mạch liên tục được lấy ra ở tốc độ 2ml/giờ để xác định nồng độ glucoza trong máu động mạch mỗi phút trong suốt trước phép thử kìm giữ (trước khi dùng IP) và giai đoạn kìm giữ (cho đến 36 giờ sau khi dùng IP).

Các mẫu máu tĩnh mạch được biến thành máu động mạch (0,2ml) để kiểm nghiệm bằng Biostator™ đồng thời, mà là yêu cầu kỹ thuật, được thu gom ít nhất ở các thời điểm cách nhau 30 phút sau khi nối với Biostator™ cho đến 36 giờ sau khi dùng thuốc.

Số mẫu được lực học

Lượng glucoza trong máu được đo liên tục trong suốt quy trình kìm giữ. Ngoài ra, ít nhất 74 mẫu mỗi đối tượng và giai đoạn điều trị được thu gom để kiểm nghiệm bằng Biostator™ sau khi dùng IP. Tổng cộng 74*4*24 mẫu hoặc 7104 mẫu được thu gom (xem bảng dưới đây).

Bảng 6 – số mẫu máu và các phân ước mỗi đối tượng trong suốt phép thử kìm giữ

Giai đoạn	Glucoza <i>a</i>	Glucoza <i>b</i>
TP1	Liên tục	74
TP2	Liên tục	74
TP3	Liên tục	74
TP4	Liên tục	74
Tổng số mẫu mỗi đối tượng	Liên tục	296

Giai đoạn	Glucosa ^a	Glucosa ^b
^a kiểm tra glucosa liên tục ở tốc độ 2ml/giờ để phân tích PD		
^b kiểm nghiệm		

Quy trình xử lý được lực học

Bảng 7 – Quy trình xử lý mẫu

Chất phân tích	Thể tích mẫu máu	Quy trình xử lý
Glucosa để phân tích PD	2ml/giờ	Không được xử lý
Glucosa để kiểm nghiệm	200 μ l	Máu được cho vào ống mao dẫn và sau đó được cho vào cốc đựng mẫu để phân tích ngay

Các thông số được lực học

Diện tích dưới đường cong GIR được chuẩn hóa theo thể trọng trong vòng 36 giờ (GIR-AUC₀₋₃₆) và thời gian để đạt được 50% tổng GIR-AUC trong vòng 36 giờ (T_{50%}-GIR-AUC₀₋₃₆) được tính toán.

Thời gian kiểm soát glucosa trong máu được tính là thời gian đường huyết từ khi dùng liều đến độ lệch chuẩn trên mức kìm giữ glucosa (100mg/dl). Thời gian nồng độ glucosa trong máu được kiểm soát trong giới hạn tiền định được tính từ khi dùng liều đến ngưỡng quy định, ví dụ lượng glucosa trong máu ở mức 110, 130 và 150mg/dl.

Ngoài ra, GIR được hiệu chỉnh theo thể trọng được san bằng tối đa (GIR_{max}) và thời gian đạt được GIR_{max}, GIR-T_{max}, được đánh giá.

Có thể thu được các thông số bổ sung khác nếu thích hợp.

Độ an toàn

Các đặc điểm số liệu thống kê dân số cơ bản

Các đặc điểm số liệu thống kê dân số cơ bản bao gồm:

- Độ tuổi (năm)
- Thể trọng (kg)
- Chiều cao (cm)
- Chỉ số khối cơ thể (BMI) (kg/m²)

Đánh giá độ an toàn lúc bắt đầu và trong suốt nghiên cứu

- Khám sức khỏe khi sàng lọc: hệ tim mạch, ngực và phổi, tuyến giáp, bụng, hệ thần kinh, da và niêm mạc, và hệ cơ xương và tiền sử bệnh và phẫu thuật có

liên quan, bệnh sử đái tháo đường (chẩn đoán bệnh đái tháo đường, bắt đầu điều trị bằng insulin, các biến chứng muộn); chỉ các phát hiện có liên quan đến nghiên cứu được liệt kê

- Tình trạng hút thuốc hiện tại và trong quá khứ
- Khám sức khỏe trước khi dùng liệu và trong suốt nghiên cứu: hệ tim mạch, bụng và phổi; chỉ các phát hiện có liên quan đến nghiên cứu được liệt kê
- Thân nhiệt (qua tai)
- Dấu hiệu sinh tồn: Nhịp tim, nhịp thở và huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu được đo sau 10 phút ở tư thế nằm ngửa, nhịp tim và huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu-cũng được đo sau 3 phút ở tư thế đứng (ngoại trừ các số đo không được liệt kê khi nối với Biostator™)

Các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm (ở tình trạng đói đối với các mẫu máu):

- Huyết học: Số đếm hồng cầu (RBC), hematocrit (Hct), hemoglobin (Hb), số đếm bạch cầu (WBC) có phân biệt (bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa eosin, bạch cầu ưa bazơ, bạch cầu đơn nhân to và tế bào lympho), tiểu cầu, INR và aPTT
- Sinh hóa:
 - Các chất điện phân: Natri, kali, bicacbonat, clorua, canxi
 - Chức năng gan: AST, ALT, phosphataza kiềm, gamma-glutamyl transferaza (γ GT), bilirubin tổng số và được tiếp hợp
 - Chức năng thận: Creatinin, BUN
 - Sự chuyển hóa: Glucoza, albumin, protein tổng số, cholesterol tổng số, triglyxerit, HbA1c (lúc sàng lọc, D1 TP1 và EOS), LDH, amylaza, lipaza, C-peptit (chỉ sàng lọc)
 - Tính độc cơ tiềm ẩn: Creatinin phosphokinaza (CPK)
 - Huyết thanh học: kháng nguyên viêm gan B (HBs Ag), kháng thể lõi kháng viêm gan B (kháng thể kháng HBc), kháng thể kháng viêm gan C (kháng HCV2), kháng thể kháng HIV1 và kháng HIV2
- Mẫu máu lưu trữ: mẫu máu có dung tích 5ml được thu gom vào ống khô có nắp đỏ, được ly tâm ở tốc độ xấp xỉ 15000m/s^2 trong 10 phút ở nhiệt độ 4°C ; sau đó huyết thanh được chuyển vào ba ống bảo quản, mà được đóng nắp ngay và được đông lạnh ở tư thế đứng thẳng ở nhiệt độ -20°C . Mẫu này được dùng nếu xảy ra vấn đề về độ an toàn bất ngờ để đảm bảo rằng giá trị cơ bản trước khi dùng thuốc là có hiệu lực cho

các thông số không được đánh giá trước (ví dụ, huyết thanh học). Nếu mẫu này không được sử dụng, nhà nghiên cứu sẽ hủy mẫu sau khi được sự thông qua của người chịu trách nhiệm

- Phân tích nước tiểu: Protein, glucoza, máu, thể keton, độ pH
- Định tính: Que nhúng được thực hiện trên mẫu thí nghiệm mới được bài tiết ra để phát hiện định tính nhờ vạch chất phản ứng;
- Định lượng: Phép đo định lượng glucoza, protein, hồng cầu và số đếm bạch cầu là cần thiết trong trường hợp mà xét nghiệm mẫu nước tiểu là dương tính đối với thông số bất kỳ trong số các thông số nêu trên bằng que nhúng nước tiểu (ví dụ, để khẳng định thông số que nhúng dương tính bất kỳ bằng cách đo định lượng).
- Sàng lọc thuốc trong nước tiểu: Amphetamin/metamphetamin, barbiturat, benzodiazepin, cannabinoit, cocain, opiat
- Thử hơi rượu thở ra
- Xét nghiệm mang thai/hocmon (nếu là nữ):
 - β -HCG trong máu lúc sàng lọc
 - β -HCG trong nước tiểu ở giai đoạn TP1 đến TP4, ngày thứ 1
 - FSH/estradiol, nếu sau mãn kinh dưới 2 năm, chỉ khi sàng lọc
- Phản ứng có hại: được thông báo đồng thời bởi đối tượng hoặc được quan sát bởi nhà nghiên cứu
- Phép đo ECG (một chuyển đạo)
- ECG 12 chuyển đạo (tự động)
- Kháng thể kháng insulin

Các mẫu máu cho các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm được tiến hành trong các điều kiện bị bỏ đói.

Phương pháp ECG

Phép đo ECG

- Phép đo ECG được kiểm tra liên tục bởi chuyên gia y tế. Tất cả các trường hợp không mạch được chứng minh bằng tài liệu bằng cách in ra và được ghi lại trong CRF của đối tượng. Tài liệu này cho phép chẩn đoán phản ứng có hại, thời gian xuất hiện, và thời gian kéo dài, và được ký bởi nhà nghiên cứu hoặc người đại diện. Hồ sơ phép đo ECG được giữ để phân tích lại có tính đến mức phơi nhiễm sản phẩm nghiên cứu.

ECG 12 chuyển đạo

- ECG 12 chuyển đạo được ghi lại sau ít nhất 10 phút ở tư thế nằm ngửa nhờ thiết bị điện tim (MAC 5500™). Các điện cực được đặt ở cùng một vị trí đối với mỗi lần ghi ECG trong suốt nghiên cứu (các vị trí gắn của các chuyển đạo được đánh dấu bằng bút không tẩy sạch được).

- ECG luôn luôn được ghi trước khi lấy mẫu PK (nếu có). Các mẫu PK được lấy ra càng sớm càng tốt (trong vòng 15 phút) sau khi ECG.

- Mỗi ECG gồm 10 giây ghi lại 12 chuyển đạo đồng thời, dẫn đến:

- Một ECG 12 chuyển đạo (25mm/s, 10mm/mV) được in ra với đánh giá hiệu chỉnh tự động HR, PR, QRS, QT, QTc, bao gồm ngày, thời gian, bắt đầu và số đối tượng, chữ ký của nhà nghiên cứu, và ít nhất 3 phức bộ cho mỗi chuyển đạo. Quan điểm y học của nhà nghiên cứu và các giá trị tự động được ghi lại trong CRF. Bản in ra này được lưu lại ở cấp độ vị trí

- Bảo quản bằng số mà cho phép đọc thêm lần cuối bởi phòng thí nghiệm trung tâm ECG: mỗi tập tin bằng số được xác định bằng thời gian theo lý thuyết (ngày và thời gian DxxTxxHxx), ngày thực và thời gian thực (thời gian máy ghi), mã nghiên cứu của người chịu trách nhiệm, số của đối tượng (tức là, 3 chữ số) và địa điểm và số nước nếu có liên quan.

- Ghi bằng số, bảo quản số liệu và việc truyền (mỗi lần được yêu cầu) tuân theo tất cả các yêu cầu quy định thích hợp (tức là, FDA 21 CFR, phần 11).

Nếu dấu hiệu sinh tồn, ECG, và các mẫu máu được liệt kê ở thời điểm giống như việc dùng sản phẩm nghiên cứu và/hoặc bữa ăn, chúng được tiến hành trước khi dùng sản phẩm nghiên cứu và/hoặc bữa ăn. Mỗi lần đánh giá dấu hiệu sinh tồn, ECG, và các mẫu máu để phân tích PK, PD, hoặc độ an toàn xảy ra đồng thời, trật tự sau được chú ý: ECG, dấu hiệu sinh tồn, các mẫu phân tích PD, PK, và độ an toàn; để chú ý tới việc điều chỉnh thời gian chính xác của các mẫu PK (được dùng để chỉ là biểu đồ dòng để công nhận của số thời gian đối với các mẫu PK), các số đo khác được tiến hành trước thời gian được lên kế hoạch. Kế hoạch đánh giá được điều chỉnh theo thiết kế nghiên cứu.

Khả năng dung nạp cục bộ ở vị trí tiêm

Các phát hiện ở vị trí tiêm (như ban đỏ, chứng phù, nốt sần, chai, bong nước, nốt phỏng) chủ yếu được phân loại theo Global Irritation Score. Phản ứng ở vị trí tiêm cục

bộ với điểm số ≥ 3 theo thang đánh giá được chứng minh bằng tài liệu như là phản ứng có hại.

Các đối tượng được hỏi để báo cáo các cảm giác ở vị trí tiêm.

Dược động học

Để đánh giá dược động học của insulin glargin, diện tích dưới đường cong nồng độ insulin (INS-AUC) tối đa 36 giờ, $INS-AUC_{0-36}$ và thời gian đạt được 50% $INS-AUC_{0-36}$ được thu nhận. Ngoài ra, nồng độ insulin tối đa $INS-C_{max}$, và thời gian đạt được C_{max} ($INS-T_{max}$) được thu nhận.

Thời gian lấy mẫu

Máu được thu gom để xác định nồng độ insulin glargin ở các thời điểm 0 giờ, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, 16 giờ, 20 giờ, 24 giờ, 28 giờ, 32 giờ và 36 giờ sau khi tiêm thuốc nghiên cứu.

Số mẫu dược động học

Bảng 8 – số mẫu máu mỗi đối tượng

Giai đoạn	Insulin (glargin)
Giai đoạn điều trị 1	13
Giai đoạn điều trị 2	13
Giai đoạn điều trị 3	13
Giai đoạn điều trị 4	13
Tổng số mẫu mỗi đối tượng	52
Tổng số mẫu ^a	52*24=1248
^a giả sử 24 đối tượng hoàn tất nghiên cứu	

Quy trình xử lý dược động học

Thời gian chính xác dùng IP và thu gom mẫu phải được ghi lại trong CRF.

Các thông số dược động học

Các thông số dược động học dưới đây được tính toán, nhờ phương pháp phi mô hình đối với nồng độ insulin glargin sau khi dùng một liều. Các thông số bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các thông số sau.

Bảng 9 – danh sách các thông số dược động học và các định nghĩa

Thông số	Thuốc/chất phân tích	Định nghĩa/tính toán
C_{max}	Insulin	Nồng độ tối đa quan sát được
T_{max}	Insulin	Lần đầu tiên đạt tới C_{max}
AUC_{0-36}	Insulin	Diện tích dưới đường cong nồng độ so với thời gian được tính toán nhờ phương pháp hình thang từ thời điểm 0 đến 36 giờ sau khi dùng liều
$T_{50\%-AUC}$	Insulin	Thời gian đạt được 50% AUC_{0-36}

Thể tích máu được lấy mẫu

Bảng 10-thể tích máu được lấy mẫu

Loại	Thể tích mỗi mẫu	Số mẫu	Tổng số
Huyết thanh học	2ml	1	2ml
Huyết học	2,7ml	5	13,5ml
Đông	2ml	3	6ml
Sinh hóa	5ml	3	15ml
Mẫu lưu trữ	5ml	1	5ml
Insulin	3ml	13*4	156ml
Kiểm nghiệm glucoza	0,2ml	74*4	59,2ml
Glucoza liên tục	2ml/h	40*4	320ml
β -HCG (nếu là nữ) ^a	0ml	1	0ml
FSH/estradiol (nếu là nữ) ^{a,b}	0ml	1	0ml
Kháng thể kháng insulin	3ml	2	6ml
Tổng cộng			582,7ml

^a Được bao gồm trong huyết thanh học

^b Nếu sau mãn kinh dưới 2 năm

Các số đo để bảo vệ mù thử nghiệm

Để duy trì mù, một người thứ ba tham gia không mù được tham gia để phân phối và sử dụng IP. Mặt khác, người này không được tham gia vào nghiên cứu và/hoặc một phần của đội nghiên cứu ở CRO hoặc người chịu trách nhiệm. Người này nhận mã ngẫu nhiên được cung cấp bởi sanofi-aventis và không để lộ mã ngẫu nhiên hoặc thông tin khác bất kỳ cho bất kỳ ai. Vì lý do an toàn, mã điều trị ngẫu nhiên không được làm mù để thông báo cho chuyên gia sức khỏe phản ứng có hại của thuốc nghi ngờ không mong muốn (Suspected Unexpected Adverse Drug Reaction-SUSAR) và có liên quan thích hợp với việc sử dụng IP theo đánh giá của nhà nghiên cứu và/hoặc người chịu trách nhiệm.

Độ an toàn ở đối tượng

Nhà nghiên cứu là người chính chịu trách nhiệm đưa ra tất cả các quyết định có liên quan về mặt lâm sàng trong trường hợp có liên quan đến các vấn đề về độ an toàn.

Nếu cần được đánh giá, quan điểm của chuyên gia được nhìn nhận đúng lúc (ví dụ, suy thận cấp, chứng co giật, phát ban da, phù mạch, ngừng tim, các thay đổi trong điện tâm đồ, v.v.).

Ví dụ 12: Quy trình nghiên cứu

Lịch thăm khám

Các phương pháp sàng lọc

Các phương pháp sàng lọc được tiến hành trong vòng 28 ngày cho đến 3 ngày trước khi đưa ra quyết định tính hợp lệ của đối tượng để tham gia vào nghiên cứu. Đối tượng nhận thông tin về các mục đích nghiên cứu và các quy trình từ nhà nghiên cứu. Các đối tượng ký vào bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu trước khi có hành động bất kỳ có liên quan đến nghiên cứu. Bắt đầu ghi lại các phản ứng có hại sau đó.

Trước khi sàng lọc, các đối tượng bị bỏ đói (ngoài nước) trong 10 giờ (ngoại trừ một lượng nhỏ cacbohydrat như là biện pháp đối phó với giảm glucoza huyết, nếu cần).

Lần thăm khám sàng lọc bao gồm các nghiên cứu dưới đây:

1 Số liệu thống kê dân số (độ tuổi, giới tính, chủng tộc, tình trạng hút thuốc hiện tại và trong quá khứ, chiều cao, thể trọng, BMI)

2 Khám sức khỏe (hệ tim mạch, ngực và phổi, tuyến giáp, bụng, hệ thần kinh, da và niêm mạc, và hệ cơ xương) và tiền sử bệnh và phẫu thuật có liên quan, tiền sử bệnh đái tháo đường (chẩn đoán bệnh đái tháo đường, khởi phát điều trị bằng insulin, các biến chứng muộn); chỉ các phát hiện có liên quan đến nghiên cứu được liệt kê

3 Các thuốc điều trị trước có liên quan và tất cả các thuốc điều trị đồng thời, phác đồ insulin với lượng trung bình trong hai tháng cuối trước khi bắt đầu nghiên cứu

4 ECG (12 chuyển đạo chuẩn), các phép đo dấu hiệu sinh tồn (nhịp mạch, huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu được đo sau 10 phút ở tư thế nằm ngửa, và sau 3 phút ở tư thế đứng), và thân nhiệt trung tâm (qua tai)

5 Các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm với huyết học, HbA1c, C-peptit, hóa học lâm sàng, huyết thanh học, phân tích nước tiểu, sàng lọc thuốc trong nước tiểu, thử hơi rượu thở ra, β -HCG và xét nghiệm FSH/estradiol trong máu (chỉ đối với nữ, nếu thích hợp)

Một xét nghiệm lại trong vòng 1 tuần được cho phép với kết quả của xét nghiệm cuối được kết luận.

Các đối tượng mà đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn tham gia, và không tiêu chuẩn nào trong số các tiêu chuẩn loại trừ, là thích hợp cho lần thăm khám tham gia.

Trường hợp sàng lọc lỗi, các kết quả cơ bản của xét nghiệm sàng lọc được ghi lại trong các tài liệu nguồn.

Quy trình tham gia (ngày thứ 1 của giai đoạn điều trị 1)

Các đối tượng mà đủ điều kiện để tham gia vào nghiên cứu, được nhận vào phòng bệnh ở tình trạng bị đói vào sáng của ngày thứ 1 của TP1 lúc gần 07:00.

Kiểm tra tham gia được tiến hành vào ngày dùng liều thứ nhất (D1, TP1) và bao gồm các nghiên cứu sau:

Khám sức khỏe với bệnh sử (AE) được cập nhật, thuốc dùng trước/đồng thời và thân nhiệt qua tai.

Thể trọng, BMI (chiều cao được đo khi sàng lọc)

ECG (12 chuyển đạo chuẩn), các số đo dấu hiệu sinh tồn (nhịp tim, nhịp thở, huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu được đo sau 10 phút ở tư thế nghỉ nằm ngửa, và sau 3 phút ở tư thế đứng).

Các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm với huyết học, hóa học lâm sàng, phân tích nước tiểu, sàng lọc thuốc trong nước tiểu, thử hơi rượu thở ra, xét nghiệm β -HCG trong nước tiểu (chỉ đối với nữ, nếu thích hợp).

Mỗi đối tượng nhận một số xác nhận gia tăng theo thứ tự thời gian tham gia vào nghiên cứu.

Lấy ngẫu nhiên xảy ra vào ngày thứ 1/giai đoạn TP1 sau khi nhà nghiên cứu khẳng định tính hợp lệ của đối tượng. Nếu nhiều hơn một đối tượng được lấy ngẫu nhiên ở cùng một thời điểm, thì các đối tượng được lấy ngẫu nhiên liên tiếp theo thứ tự thời gian tham gia vào sáng của ngày thứ 1/TP1, tức là đối tượng với số đối tượng thấp nhất nhận số ngẫu nhiên có sẵn tiếp theo.

Các kết quả của các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm của ngày thứ 1/giai đoạn TP1 là các giá trị căn bản và được coi là để chứng thực, ngoại trừ xét nghiệm β -HCG trong nước tiểu (dựa vào mẫu thu được trong suốt lần thăm khám sàng lọc), mà phải là âm tính.

Nếu cuối cùng đối tượng được tham gia, mẫu máu được lấy ra để lưu trữ và để xác định các kháng thể kháng insulin (chỉ vào D1/TP1).

Mô tả kiểu thăm khám

Giai đoạn điều trị 1-4 (D1 đến D2)

Để ngăn ngừa sự can thiệp của việc điều trị bằng insulin chuẩn ở đối tượng vào phép đo kim giữ, các đối tượng không sử dụng insulin cơ bản và chuyển sang

- Các sản phẩm insulin tác dụng trung bình hoặc ngắn từ 48 giờ trước khi dùng liều ở ngày thứ 1 của giai đoạn TP1 đến TP4, nếu dựa trên các sản phẩm insulin tác dụng kéo dài, tức là Lantus® (insulin glargin), Levemir® (detemir) hoặc ultralent insulin,

- Insulin tác dụng ngắn từ 24 giờ trước khi dùng liều ở ngày thứ 1 của giai đoạn TP1 đến TP4 nếu dựa trên các sản phẩm insulin tác dụng trung bình, tức là NPH-insulin

Tiêm insulin tác dụng ngắn dưới da lần cuối không sau 9 giờ trước khi dùng IP. Các đối tượng theo liệu pháp bơm ngừng truyền insulin vào sáng ngày thứ 1, ít nhất 6 giờ trước mỗi lần sử dụng IP (khoảng 03:00 giờ đồng hồ giả sử bắt đầu dùng IP lúc 09:00).

Trong lúc mới đến phòng bệnh, các đối tượng được hỏi để đảm bảo rằng họ không có thay đổi nào về tình trạng thể chất có liên quan đến lâm sàng kể từ lần thăm khám trước, rằng họ phù hợp với các giới hạn chung và giới hạn về chế độ ăn như được nêu trong quy trình và rằng họ đã thay đổi phương pháp điều trị bằng insulin, nếu cần. Việc vi phạm tiêu chuẩn nghiên cứu loại đối tượng ra khỏi lần tham gia nghiên cứu khác. Tùy thuộc vào loại vi phạm, đối tượng có thể chỉ bị loại ra khỏi ngày nghiên cứu cụ thể, cho phép lên kế hoạch lại ngày nghiên cứu một lần, hoặc đối với toàn bộ nghiên cứu.

Thay đổi bất kỳ về tình trạng sức khỏe và thuốc dùng đồng thời của các đối tượng kể từ lần thăm khám cuối được ghi lại trong hồ sơ sức khỏe của đối tượng (nguồn) và CRF.

Vào buổi sáng, không lâu trước khi dùng thuốc nghiên cứu (ngày thứ 1 của mỗi TP) thể trọng, dấu hiệu sinh tồn, ECG 12 chuyển đạo, kiểm tra ECG và thân nhiệt trung tâm được ghi lại, phân tích nước tiểu và sàng lọc rượu và thuốc trong nước tiểu được tiến hành.

Lượng insulin glargin cần để tiêm sẽ được tính toán theo thể trọng của đối tượng.

Huyết học được phân tích để xác định tình trạng thiếu máu vào ngày thứ 1 của giai đoạn điều trị 3. Nếu kết quả dương tính, khoảng thời gian giữa hai lần can thiệp giữa giai đoạn điều trị 3 và 4 được kéo dài đến 18 ngày được cho phép tối đa hoặc bắt đầu TP4 sẽ được trì hoãn cho đến khi các thông số huyết học được chuẩn hóa. Đánh giá huyết học khác được tiến hành vào ngày thứ 1 của giai đoạn điều trị 4.

Các đối tượng vẫn để đói (ngoài nước) cho đến khi kết thúc phép thử kìm giữ đường huyết.

Sau đó, các đối tượng được chuẩn bị để bắt đầu quy trình trước kìm giữ với ba đường tĩnh mạch được nối với thiết bị đọc glucoza tự động (Biostator™) và giữ ở vị trí nghiêng một nửa trong toàn bộ giai đoạn lấy mẫu. Lúc gần 07:30, tĩnh mạch mu tay hoặc tĩnh mạch bên cổ tay của tay trái được đặt ống thông và được nối với thiết bị Biostator™ để lấy máu tĩnh mạch được biến thành máu động mạch liên tục để xác định nồng độ glucoza trong máu. Tay trái được đặt vào hộp gia nhiệt ("Hot-Box"), mà có nhiệt độ không khí là 55°C, cho phép biến máu tĩnh mạch thành máu động mạch. Đường tĩnh mạch thứ hai được đặt vào tĩnh mạch trụ trước của tay trái và được sử dụng để lấy mẫu insulin và để xác định lượng glucoza trong máu đối chứng. Đường tĩnh mạch thứ ba được đặt ống thông trên cẳng tay đôi bên cho phép truyền dung dịch nước muối 0,9% và dung dịch glucoza 20% bằng bơm trong thiết bị Biostator™ hoặc insulin glulisin bằng bơm ngoài.

Từ việc đặt ống thông vào mạch cho đến 60 phút trước khi dùng thuốc nghiên cứu lúc gần 09:00 vào ngày thứ 1, lượng glucoza trong máu được duy trì trong khoảng từ 4,4 đến 6,6mmol/l (80-120mg/dl, trước phép thử kìm giữ). Tùy thuộc vào lượng glucoza trong máu, tiêm một lượng lớn insulin glulisin khác vào tĩnh mạch được tiến hành để giữ cho lượng glucoza trong máu nằm trong khoảng đích. Trong 1 giờ trước khi dùng thuốc nghiên cứu, không tiêm một lượng lớn vào tĩnh mạch cho đến khi phép thử kìm giữ kết thúc. Các mẫu máu khác để xác định lượng glucoza trong máu được lấy ra ít nhất cách nhau 30 phút để kiểm tra lại mẫu đối chứng phòng thí nghiệm dựa vào phương pháp glucoza oxidaza. Nếu cần, Biostator™ được hiệu chỉnh lại theo các kết quả của phương pháp đối chứng trong phòng thí nghiệm. Tốc độ truyền insulin được điều chỉnh riêng. Trong khi giữ cho nồng độ glucoza trong máu ở mức đích, cả tốc độ truyền insulin và glucoza được chỉnh tối thiểu trong suốt thời gian tiến hành phép thử kìm giữ. Dung dịch insulin glulisin được truyền bằng bơm truyền có độ chính xác cao (Terumo Spritzenpumpe TE 311™), dung dịch glucoza 20% được sử dụng bằng bơm truyền có độ chính xác cao (Terumo Infusionspumpe TE 171™).

Mức kìm giữ được điều chỉnh 60 phút trước khi dùng thuốc nghiên cứu để duy trì lượng glucoza trong máu ở mức 5,5mmol/l (100mg/dl) cho đến khi kết thúc giai đoạn kìm giữ. Thời gian trước phép thử kìm giữ được kéo dài và sử dụng IP được tri

hoãn cho đến 14:00 giờ đồng hồ trong trường hợp lượng glucoza đích không được đáp ứng trong suốt pha thời gian tiến hành (trước phép thử kìm giữ). Nếu lượng glucoza đích không được xác định cho đến 14:00 giờ đồng hồ, lần thăm khám được kết thúc và đối tượng được lên kế hoạch cho lần thăm khám dùng liều mới 1 – 7 ngày sau đó.

Truyền insulin glulisin được dừng ngay trước khi dùng thuốc nghiên cứu. Mẫu insulin đầu tiên để phân tích PK được lấy ra ngay sau đó. Thuốc nghiên cứu được dùng lúc 09:00 giờ (bảng 4),

- Liều điều trị đối chứng (R, 0,4U/kg Lantus® U100)
- Hoặc liều điều trị thử nghiệm (T₁₋₃) ở một vị trí quanh rốn theo kế hoạch ngẫu nhiên, nhờ kỹ thuật đo độ dày da chuẩn.

Trong suốt phép thử kìm giữ ECG 12 chuyển đạo được tiến hành trong khoảng thời gian từ 2 đến 12 giờ sau khi tiêm IP và ở cuối phép thử kìm giữ.

Tốt hơn nếu thuốc nghiên cứu được sử dụng bởi cùng một người trong suốt toàn bộ nghiên cứu. Kết thúc tiêm xác định thời gian bằng 0 (T₀), mà xác định thời gian bắt đầu của giai đoạn kìm giữ tiếp theo và lấy mẫu PK.

Mọi giai đoạn quan sát kìm giữ kéo dài 36 giờ và do đó kết thúc lúc gần 21:00 vào ngày thứ 2, kết thúc phép thử kìm giữ tiền định. Sau đó, các đối tượng được ngưng kết nối với địa điểm và bối cảnh nghiên cứu kìm giữ đẳng đường huyết nếu lượng glucoza trong máu nằm trong khoảng đẳng đường huyết, các đối tượng được dùng bữa và điều trị bằng insulin thông thường.

Trường hợp glucoza trong máu vượt quá 11,1mmol/l (200mg/dl) trong suốt giai đoạn kìm giữ trong 30 phút sau khi ngừng truyền glucoza và nhà nghiên cứu khẳng định rằng bất kỳ sai sót có thể có nào dẫn đến lượng glucoza trong máu không vượt quá 11,1mmol/l (200mg/dl) được loại trừ, chất tương tự insulin tác dụng nhanh (ví dụ, insulin glulisin) sử dụng trong khoảng thời gian trước khi dùng IP của phép thử kìm giữ được dùng để kéo dài giai đoạn kìm giữ đến 36 giờ để lấy mẫu máu được động học. Trong trường hợp đó, đơn vị cung cấp phải được thông báo. Sau đó, các đối tượng được ngưng kết nối với địa điểm và bối cảnh nghiên cứu kìm giữ đẳng đường huyết nếu lượng glucoza trong máu nằm trong khoảng đẳng đường huyết, được dùng bữa và điều trị bằng insulin thông thường.

Phản ứng tại vị trí tiêm được đánh giá 15 phút cũng như là 1 giờ sau khi tiêm thuốc nghiên cứu và được chứng minh bằng tài liệu là AE nếu điểm số ≥ 3 được quan sát theo thang đánh giá.

Trước khi cho về, các đối tượng được dùng bữa tùy thích và lại được bắt đầu điều trị bằng insulin thông thường. Dấu hiệu sinh tồn (nhịp tim; huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu được đo sau 10 phút ở tư thế nghỉ nằm ngửa, và sau 3 phút ở tư thế đứng) được lặp lại và nồng độ glucoza trong máu được đo (đọc lượng glucoza trong máu phải trên 80mg/dl). Các đối tượng được cho về vào ngày thứ 2 của giai đoạn từ TP1 đến TP4 sau khi tình trạng khỏe mạnh được đảm bảo bởi nhà nghiên cứu.

Lần thăm khám cuối nghiên cứu

Các đối tượng trở lại lần thăm khám cuối nghiên cứu (EOS) giữa ngày thứ 5 và ngày thứ 14 sau khi dùng liều lần cuối ở giai đoạn TP4. Các đối tượng được để đói (ngoài nước) trong 10 giờ. EOS bao gồm các nghiên cứu sau:

Khám sức khỏe (cân nặng, thân nhiệt) với bệnh sử được cập nhật

ECG, đánh giá dấu hiệu sinh tồn

Các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm với huyết học, HbA1c, sinh hóa, phân tích nước tiểu, và nếu là nữ có xét nghiệm β -HCG trong máu

Bất kỳ AE xảy ra hoặc thuốc dùng kèm được dùng kể từ giai đoạn TP4

Mẫu máu để xác định kháng thể kháng insulin.

Nhà nghiên cứu đảm bảo rằng dựa vào tất cả các kết quả lâm sàng sẵn có, đối tượng có thể được thoát khỏi nghiên cứu an toàn.

(Các) giới hạn nghiên cứu

Các đối tượng ngừng điều trị bằng insulin thông thường vào các ngày -2 đến -1, tùy thuộc vào loại insulin được dùng (tác dụng kéo dài, NPH, trung bình). Sau đó, lượng glucoza trong máu chỉ được kiểm soát bằng nhiều lần tiêm dưới da insulin thông thường tác dụng ngắn.

Điều trị bằng insulin thông thường được bắt đầu lại sau khi cho về vào ngày 2 trong giai đoạn từ TP1 đến TP4.

Các đối tượng không dùng thuốc kèm theo nào, mà sẽ làm ảnh hưởng đến việc kiểm soát chuyển hóa hoặc độ nhạy insulin của đối tượng trong suốt nghiên cứu và trong hai tuần trước nghiên cứu.

Việc dùng các đồ uống có chứa cồn, nước ép nho, và các loại đồ uống kích thích chứa dẫn xuất xanthin (trà, cà phê, đồ uống giống coca cola, sôcôla) không được phép 24 giờ trước khi dùng mỗi thuốc nghiên cứu cho đến khi kết thúc phép thử kìm giữ. Nước ép cam hoặc các cacbohydrat tương tự được coi là tiêu chuẩn đánh giá hiệu chỉnh đối với giảm glucoza huyết trong suốt phép thử kìm giữ nếu không được chống lại đủ bởi việc truyền glucoza tĩnh mạch khi được nối với Biostator™.

Không một hoạt động thể chất tích cực nào được cho phép trong vòng 2 ngày trước mỗi lần dùng thuốc nghiên cứu.

Các đối tượng mà hút 5 điếu hoặc ít hơn 5 điếu thuốc mỗi ngày được tham gia vào nghiên cứu và các đối tượng có thể hút thuốc trong suốt nghiên cứu, ngoại trừ ngày thứ 1 và ngày thứ 2 của các giai đoạn từ TP1 đến TP4.

Vào ngày sàng lọc, các đối tượng đến khoa sau khi để đói qua đêm ít nhất 10 giờ (ngoại trừ một lượng nhỏ cacbohydrat để đối phó với tình trạng giảm glucoza huyết, nếu cần).

Vào sáng ngày thứ 1 trong giai đoạn từ TP1 đến TP4, các đối tượng được nhận vào phòng bệnh sau khi để đói qua đêm ít nhất 10 giờ và duy trì tình trạng đói cho đến khi kết thúc giai đoạn kìm giữ vào ngày thứ 2. Các đối tượng được dùng bữa tùy thích sau khi kết thúc phép thử kìm giữ.

Cung cấp chất lỏng ít nhất là 2500ml đối với mỗi giai đoạn 36 giờ.

Định nghĩa dữ liệu nguồn

Tất cả các đánh giá nêu dưới đây mà được ghi lại trong CRF được cung cấp bởi tài liệu nguồn xác định đã được ký thích hợp có liên quan đến:

- mã xác định đối tượng
- bệnh sử (trong trường hợp có phản ứng dị ứng)
- xét nghiệm lâm sàng, dấu hiệu sinh tồn, thể trọng và chiều cao, thân nhiệt;
- đánh giá thí nghiệm, ECG
- thời điểm được động học
- ngày và thời gian thăm khám và đánh giá
- phản ứng có hại
- sử dụng IP
- thuốc dùng trước/đồng thời
- bắt đầu/kết thúc quy trình kìm giữ, số liệu phép thử kìm giữ

Ví dụ 13: Xem xét thống kê

Xác định cỡ mẫu

Mục đích chính của nghiên cứu này là để đánh giá tác dụng chuyển hóa có liên quan của insulin glargin được dùng dưới dạng một liều U100 (R) và ba liều U300 khác nhau (T_1 đến T_3).

Dựa vào số liệu nghiên cứu PKD10086, giá trị xấp xỉ 0,375 có thể được kỳ vọng đối với $SD_{\text{trên cùng một đối tượng}}$ của $GIR-AUC_{\text{cuối phép thử kim giữ}}$ trên thang được chuyển đổi sang logarit tự nhiên.

Để tính toán cỡ mẫu trên cùng một đối tượng, các SD nằm trong khoảng từ 0,325 đến 0,425 được sử dụng.

Bảng 11 thể hiện tính không chính xác tối đa (liên quan tới khoảng tin cậy 90%) đối với tỷ lệ điều trị từng cặp của các giá trị trung bình hình học được điều chỉnh mà thu được với mức chắc chắn là 90%, với tổng số đối tượng N nằm trong khoảng từ 16 đến 24, giả sử SD trên cùng một đối tượng thực có giá trị nằm trong khoảng từ 0,325 đến 0,425 đối với $\log GIR-AUC_{0-36}$.

Bảng 11 – Tính không chính xác tối đa của tỷ lệ từng cặp bất kỳ

Mức tin cậy: 90% Mức chắc chắn: 90%			CI 90% với bề rộng tối đa đối với tỷ lệ quan sát được bằng		
SD trên cùng một đối tượng trên thang log	Tổng số đối tượng	Độ không chính xác tối đa (%)	0,6	0,8	1
0,325	16	19,7	(0,48;0,75)	(0,64;1,00)	(0,80;1,25)
	20	17,5	(0,49;0,73)	(0,66;0,97)	(0,82;1,21)
	24	15,9	(0,50;0,71)	(0,67;0,95)	(0,84;1,19)
0,350	16	21,0	(0,47;0,76)	(0,63;1,01)	(0,79;1,27)
	20	18,7	(0,49;0,74)	(0,65;0,98)	(0,81;1,23)
	24	17,0	(0,50;0,72)	(0,66;0,96)	(0,83;1,21)
0,375	16	22,4	(0,47;0,77)	(0,62;1,03)	(0,78;1,29)
	20	19,9	(0,48;0,75)	(0,64;1,00)	(0,80;1,25)
	24	18,1	(0,49;0,73)	(0,65;0,98)	(0,82;1,22)
0,400	16	23,7	(0,46;0,79)	(0,61;1,05)	(0,76;1,31)
	20	21,1	(0,47;0,76)	(0,63;1,01)	(0,79;1,27)
	24	19,2	(0,48;0,74)	(0,65;0,99)	(0,81;1,24)

Mức tin cậy: 90% Mức chắc chắn: 90%			CI 90% với bề rộng tối đa đối với tỷ lệ quan sát được bằng		
SD trên cùng một đối tượng trên thang log	Tổng số đối tượng	Độ không chính xác tối đa (%)	0,6	0,8	1
0,425	16	24,9	(0,45;0,80)	(0,60;1,07)	(0,75;1,33)
	20	22,3	(0,47;0,77)	(0,62;1,03)	(0,78;1,29)
	24	20,3	(0,48;0,75)	(0,64;1,00)	(0,80;1,25)

Với 20 đối tượng, nếu SD trên cùng một đối tượng thực của GIR-AUC₀₋₃₆ là bằng 0,375, tỷ lệ điều trị sẽ được ước tính với độ không chính xác tối đa là 19,9% (tức là, CI 90% là 0,80 và $1/0,80=1,25$ lần tỷ lệ quan sát được), với mức chính xác 90%.

24 đối tượng được tham gia vào nghiên cứu để có 20 đối tượng hoàn thành nghiên cứu

Mô tả đối tượng

Cách bố trí đối tượng

Tóm tắt chi tiết mức chịu trách nhiệm của đối tượng bao gồm số đếm đối tượng được bao gồm, được lấy ngẫu nhiên, được phơi nhiễm (tức là, được nhận một lượng thuốc nghiên cứu), được kết thúc (tức là, đối tượng hoàn thành tất cả các giai đoạn điều trị nghiên cứu), được ngừng cùng với các lý do ngừng chính được đưa ra.

Bố trí đối tượng ở lần thăm khám cuối được thể hiện trong danh mục bao gồm nhóm trình tự, tình trạng bố trí ở cuối nghiên cứu với ngày dùng thuốc nghiên cứu cuối, ngày thăm khám cuối, lý do ngừng. Tất cả các lần rút khỏi nghiên cứu, diễn ra vào hoặc sau khi bắt đầu dùng thuốc nghiên cứu đầu tiên, được chứng minh đầy đủ trong bản báo cáo nghiên cứu lâm sàng (clinical study report-CSR).

Độ lệch chuẩn của quy trình

Trước khi khóa số liệu nghiên cứu, độ lệch của quy trình thử nghiệm lâm sàng được kiểm tra so với các tiêu chuẩn được đưa ra để xác định quần thể và tiêu chuẩn nghiên cứu khác bao gồm:

- tiêu chuẩn tham gia và loại trừ;
- tuân thủ điều trị;
- tuân thủ quy trình thử nghiệm lâm sàng đối với các liệu pháp điều trị bị cấm;

- Tuân thủ quy trình thử nghiệm lâm sàng đối với khoảng cách giữa các lần thăm khám và tổng thời gian điều trị; và
- Liệu đánh giá độ an toàn và hoạt tính đã lên kế hoạch có được thực hiện hay không, v.v..

Độ lệch bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở:

- Các đối tượng mà không được đánh giá bất kỳ (của các biến bất kỳ) sau khi được lấy ngẫu nhiên;
- Các đối tượng không được phơi nhiễm;
- Đối tượng không được đánh giá biến chính bất kỳ (nếu thích hợp);
- Đối tượng mà tham gia vào nghiên cứu mặc dù họ không đáp ứng tiêu chuẩn tham gia;
- Các đối tượng mà thể hiện các tiêu chuẩn rút khỏi nghiên cứu trong suốt nghiên cứu nhưng không bị rút khỏi nghiên cứu;
- Các đối tượng mà nhận liều điều trị sai hoặc liều không chính xác;
- Các đối tượng mà nhận thuốc dùng kèm bị cấm.

Các độ lệch chính được nêu và được tóm tắt.

Quản thể phân tích

Tất cả các tiêu chuẩn loại trừ từ các quản thể phân tích bất kỳ (được lực học, được động học và/hoặc độ an toàn) được chứng minh bằng tài liệu đầy đủ trong CSR.

Các đối tượng được loại khỏi quản thể phân tích bất kỳ được liệt kê trình tự điều trị, và lý do loại trừ. Thông tin liên quan bất kỳ được chứng minh đầy đủ bằng tài liệu trong CSR. Tần xuất của các đối tượng, toàn bộ và mỗi lần điều trị, đối với quản thể phân tích được lập bảng.

Đối với trường hợp các đối tượng nhận liều điều trị mà khác liều điều trị được ấn định theo kế hoạch ngẫu nhiên, các phân tích được tiến hành theo liều điều trị được nhận chứ không phải theo liều điều trị ngẫu nhiên.

Quản thể được lực học

Tất cả các đối tượng mà không có độ lệch chính bất kỳ có liên quan đến việc sử dụng thuốc nghiên cứu, và người mà có các thông số PD, được bao gồm trong quản thể được lực học. Đối với các đối tượng có profin PD không đủ ở một nhưng không ở cả hai giai đoạn điều trị, các thông số của profin đủ được bao gồm trong phân tích này.

Đối với các đối tượng, mà nhận (vì các lý do độ an toàn) insulin glulisin trong giai đoạn quan sát 36 giờ sau khi dùng liều IP, số liệu dược lực học chỉ được tính đến tối đa thời gian dùng insulin glulisin.

Loại trừ khỏi phân tích dược lực học

Tất cả các tiêu chuẩn loại trừ tạo nên phân tích dược lực học được liệt kê cùng với lý do. Các tiêu chuẩn loại trừ được quyết định và được chứng minh bằng tài liệu dựa vào việc xem xét số liệu trước khi khóa cơ sở dữ liệu và không làm mù.

Quản thể độ an toàn

Tất cả các đối tượng mà được tiếp xúc với liều điều trị nghiên cứu so sánh, không kể lượng điều trị được dùng, được bao gồm trong quản thể độ an toàn.

Quản thể dược động học

Tất cả các đối tượng mà không có độ lệch chính bất kỳ có liên quan đến việc dùng thuốc nghiên cứu, và người mà có các thông số PK insulin, được bao gồm trong quản thể dược động học. Đối với các đối tượng có profin PK insulin không đủ ở một nhưng không phải tất cả các giai đoạn điều trị, các thông số của profin đầy đủ được bao gồm trong phân tích này.

Thử nghiệm phân tích sinh học đối với insulin glargin chịu ảnh hưởng bởi các insulin khác như insulin glulisin. Do đó, số liệu dược động học insulin glargin của các đối tượng này được loại trừ khỏi đánh giá, các đối tượng mà được nhận (vì lý do an toàn) insulin glulisin trong giai đoạn theo dõi kìm giữ 36 giờ sau khi dùng IP.

Đặc điểm số liệu thống kê dân số và đặc điểm cơ bản

Đặc điểm số liệu thống kê dân số của đối tượng, bệnh sử và chẩn đoán

Số liệu dưới đây được thu thập: giới tính, độ tuổi, chiều cao, cân nặng, và chủng tộc. Chỉ số khối cơ thể (BMI) cơ bản của mỗi đối tượng được tính toán từ số liệu chiều cao và thể trọng trước khi dùng liều:

$$\text{BMI} = \text{thể trọng [kg]} / (\text{chiều cao [m]})^2$$

Tất cả các biến có liên quan đến các đặc điểm số liệu thống kê dân số và các đặc điểm cơ bản được nêu riêng và được tóm tắt đối với quản thể độ an toàn.

Độ lệch từ tiêu chuẩn tham gia có liên quan đến bệnh sử và chẩn đoán được liệt kê và được mô tả riêng.

Các thông số về độ an toàn cơ bản

Đối với các biến về độ an toàn, giá trị được liệt kê mới nhất trước khi dùng thuốc nghiên cứu trong cùng một giai đoạn hoặc trong nghiên cứu này, bất kể giá trị nào có thể áp dụng cho biến này, được coi là giá trị cơ bản. Nếu giá trị cơ bản trước khi dùng liều được kiểm tra lại trước khi dùng liều, thì giá trị kiểm tra lại được coi là giá trị cơ bản và được dùng trong phân tích thống kê.

Mức phơi nhiễm với liều điều trị nghiên cứu và sự tuân thủ

Mô tả chi tiết về việc dùng liều thuốc nghiên cứu và thông tin bổ sung được liệt kê riêng rẽ và được tóm tắt nếu thích hợp.

Tổng liều insulin glargin cho cá nhân được tóm tắt theo liều điều trị.

Thuốc/liều pháp dùng trước/dùng kèm

Thuốc/liều pháp dùng trước và dùng kèm (nếu có) được lập mã theo danh mục tham khảo thuốc-tổ chức y tế thế giới (World Health Organization-Drug Reference List-WHO-DRL, phiên bản sử dụng mới nhất ở thời điểm khóa cơ sở dữ liệu) và được liệt kê riêng.

Thuốc insulin dùng kèm (dưới da) được liệt kê riêng.

Truyền hoặc tiêm nhanh insulin được dùng ở thời điểm bất kỳ trong suốt quy trình tìm giữ được liệt kê hoặc được lập biểu đồ theo thời gian trên cơ sở cá nhân. Truyền hoặc tiêm nhanh insulin được dùng sau khi dùng liều trong suốt quy trình tìm giữ được liệt kê trên cơ sở cá nhân.

Phân tích các biến được lực học

Tất cả các phân tích được lực học bao gồm số liệu của quần thể được lực học. Không tiến hành điều chỉnh mức alpha ở nhiều phân tích.

Đối với được lực học insulin glargin, nồng độ glucoza trong máu và tốc độ truyền glucoza (GIR) được ghi lại liên tục trong suốt quy trình tìm giữ.

Phân tích thống kê so sánh các liều điều trị thử nghiệm (T_1 đến T_3) với liều điều trị đối chứng (R).

Mô tả các biến được lực học

Để so sánh việc dùng liều insulin được điều chỉnh theo thể trọng giữa các đối tượng, lấy thể trọng của đối tượng tính theo kg chia cho tất cả các giá trị GIR để phân tích. Do đó ở dưới đây, mặt khác nếu không được chỉ dẫn, GIR luôn luôn được dùng để chỉ tốc độ truyền glucoza được chuẩn hóa theo thể trọng.

Biến PD chính

Biến PD dưới đây được coi là biến chính.

- Diện tích dưới đường cong thời gian tốc độ truyền glucoza được chuẩn hóa theo thể trọng [GIR-AUC₀₋₃₆ (mg/kg)]

GIR-AUC₀₋₃₆ được tính toán theo quy tắc hình chữ nhật đối với hàm hằng định từng bước với thang thời gian tính theo phút.

Biến PD phụ

Các biến PD dưới đây được thu và được coi là biến phụ:

- Thời gian (giờ) đạt được 50% GIR-AUC₀₋₃₆ [T_{50%}-GIR-AUC₀₋₃₆ (giờ)]
- Tốc độ truyền glucoza được chuẩn hóa theo thể trọng san bằng tối đa [GIR_{max} (mg*phút/kg)]
 - Thời gian đầu sau khi dùng liều để đạt được GIR_{max} [GIR-T_{max} (giờ)]
 - Thời gian đẳng đường huyết (thời gian đạt được mức tăng profin glucoza trong máu san bằng trên mức kim giữ) được tính toán là thời gian từ lúc dùng liều đến giá trị cuối của đường cong nồng độ glucoza trong máu san bằng ở hoặc dưới 105mg/dl
 - Thời gian glucoza trong máu được kiểm soát trong giới hạn tiền định được xác định là thời gian từ lúc dùng liều đến giá trị cuối của đường cong nồng độ glucoza trong máu san bằng ở hoặc dưới
 - 110mg/dl
 - 130mg/dl
 - 150mg/dl

Làm san bằng

GIR được chuẩn hóa theo thể trọng thô tối đa là tùy thuộc vào sự nhiễu tạp trong đánh giá GIR. Do đó, độ lệch của GIR_{max} và thời gian đạt được GIR_{max}, được dựa vào kỹ thuật làm san bằng LOESS (locally weighted regression in smoothing scatterplots) số liệu GIR được chuẩn hóa theo thể trọng thô. Do hình thái học kỳ vọng của các profin GIR như được biến đến dưới tên Lantus®, hệ số làm san bằng bằng 6% được sử dụng (SAS®, PROC LOESS, hệ số bằng 0,06).

Lượng glucoza trong máu phụ thuộc vào sự nhiễu tạp. Do đó, thời gian đẳng đường huyết và thời gian kiểm soát glucoza trong máu được dựa vào kỹ thuật làm san bằng LOESS (locally weighted regression in smoothing scatterplots) lượng glucoza

trong máu thô. Do hình thái học kỳ vọng, hệ số làm san bằng bằng 6% được sử dụng (SAS[®], PROC LOESS, hệ số 0,06).

Trong trường hợp làm san bằng không đủ, hệ số làm san bằng khác được sử dụng để phân tích tiếp.

Biến PD khác

Các thông số khác được thu nhận là:

- Thời gian đến khi kết thúc truyền glucoza, là thời gian cuối cùng sau khi dùng liều với GIR cao hơn 0.

Các biến PD khác được thu nhận nếu được cho là cần thiết để giải thích các kết quả.

Phân tích PD chính

Trước khi phân tích như được mô tả dưới đây, GIR-AUC₀₋₃₆ được chuyển đổi sang logarit (logarit tự nhiên).

Log-GIR-AUC₀₋₃₆ được chuyển đổi sang logarit được phân tích bằng mô hình ảnh hưởng hỗn hợp tuyến tính với các số hạng cố định về trình tự, giai đoạn và thuốc điều trị.

$\log(\text{thông số}) = \text{trình tự} + \text{giai đoạn} + \text{liều điều trị} + \text{sai số}$

và với ma trận R không có cấu trúc các phương sai liều điều trị (i, i) và các đồng phương sai của đối tượng trong cùng khối trình tự, sử dụng SAS PROC MIXED.

Khoảng tin cậy 90% (CI) đối với tỷ lệ trung bình hình học của các liều điều trị (T₁/R, T₂/R, T₃/R) được thu bằng cách ước tính bằng máy tính và CI 90% đối với sự chênh lệch giữa các giá trị trung bình của liều điều trị trong khung mô hình ảnh hưởng hỗn hợp tuyến tính, và sau đó chuyển hóa thành tỷ lệ trung bình hình học bằng phép biến đổi đối loga. Tính tương đương được bao gồm nếu CI 90% đối với tỷ lệ này hoàn toàn nằm trong khoảng đối chứng tương đương từ 0,80 đến 1,25.

Danh sách tỷ lệ riêng (liều điều trị thử nghiệm so với liều điều trị đối chứng) được cung cấp bằng phương pháp thống kê mô tả tương ứng.

Phân tích phụ/phân tích biến phụ

Trình bày mô tả các profin GIR

GIR được chuẩn hóa theo thể trọng riêng (mg*phút/kg) được lập đồ thị cho các giá trị thô, san bằng và thô tích lũy.

Profin GIR được chuẩn hóa theo thể trọng trung bình và trung vị cũng như là profin tích lũy tỷ lệ trung vị theo thời gian được lập đồ thị theo liều điều trị.

Đồ thị tích lũy bao gồm thời gian từ khi dùng liều đến khi kết thúc phép thử kìm giữ.

Trình bày mô tả các thông số PD thu được

Các thông số PD được liệt kê riêng, và thống kê mô tả được tạo ra theo liều điều trị.

Tỷ lệ liều điều trị đối với các thông số PD phụ

Tỷ lệ liều điều trị (T_1/R , T_2/R , T_3/R) với giới hạn tin cậy được thu đối với tốc độ truyền glucoza được chuẩn hóa tối đa [GIR_{max} (mg*phút/kg)] nhờ mô hình ảnh hưởng hỗn hợp tuyến tính tương ứng như được mô tả trên đây trong phân tích chính. Các so sánh nghiên cứu giữa các liều điều trị được dựa vào tiêu chuẩn tương đương sinh học thông thường (giới hạn tin cậy 90% nằm trong khoảng từ 0,80 đến 1,25).

Sự phân bố giá trị $GIR-T_{max}$ được trình bày bằng biểu đồ đối với mỗi liều điều trị. Ngoài ra, biểu đồ mức chênh lệch $GIR-T_{max}$ giữa các liều điều trị đối chứng và thử nghiệm được cung cấp.

Sự chênh lệch liều điều trị đối với các thông số PD phụ

$T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36}$ (giờ) được phân tích không thông số dựa vào phương pháp Hodges-Lehmann đối với các so sánh liều điều trị theo cặp. CI đối với mức chênh lệch liều điều trị theo cặp ($T1-R$, $T2-R$, $T3-R$) tính theo giá trị trung vị được thu. Sự phân bố các giá trị $T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36}$ được trình bày bằng biểu đồ đối với mỗi liều điều trị. Ngoài ra, biểu đồ mức chênh lệch $T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36}$ giữa các liều điều trị ($T1-R$, $T2-R$, $T3-R$) được cung cấp.

Sự phân bố các giá trị $GIR-T_{max}$ được trình bày bằng biểu đồ đối với mỗi liều điều trị. Ngoài ra, biểu đồ mức chênh lệch $GIR-T_{max}$ giữa liều điều trị thử nghiệm và đối chứng được cung cấp.

Thời gian đường huyết và mức kiểm soát glucoza trong máu được trình bày bằng biểu đồ. Các so sánh liều điều trị được thực hiện không thông số.

Thực hiện phép thử kìm giữ

Profin riêng nồng độ glucoza trong máu được lập đồ thị.

Thời gian kìm giữ được thu đối với mỗi phép thử kìm giữ là thời gian giữa lần dùng liều và kết thúc phép thử kìm giữ tính theo giờ.

Sự biến đổi riêng lượng glucoza trong máu mỗi phép thử kìm giữ được thu là hệ số biến đổi (CV%) của các giá trị glucoza trong máu giữa thời điểm bắt đầu và kết thúc phép thử kìm giữ ở cá nhân (hoặc sử dụng lần đầu insulin glulisin trong suốt phép thử kìm giữ). Lượng glucoza trong máu trung bình riêng mỗi phép thử kìm giữ được thu là trung bình số học của các giá trị glucoza trong máu giữa thời điểm bắt đầu và kết thúc phép thử kìm giữ ở cá nhân (hoặc sử dụng lần đầu insulin glulisin trong suốt phép thử kìm giữ).

Các thông số được liệt kê riêng và được tóm tắt mô tả trên cùng một liều điều trị.

Phân tích số liệu độ an toàn

Đánh giá độ an toàn được dựa vào việc xem xét các trị số riêng (tính bất thường có ý nghĩa lâm sàng tiềm năng), thống kê mô tả (các bảng tóm tắt, biểu đồ) và nếu cần dựa vào phân tích thống kê (các đánh giá thích hợp, khoảng tin cậy). Tiêu chuẩn "tính bất thường có ý nghĩa lâm sàng tiềm năng" (PCSA) được sử dụng theo các tiêu chuẩn của sanofi-aventis. Các tiêu chuẩn được nêu trong kế hoạch phân tích thống kê nghiên cứu này. Phân tích độ an toàn được tiến hành theo các tiêu chuẩn của Sanofi-Aventis so với phân tích và thông báo số liệu độ an toàn từ các thử nghiệm lâm sàng.

Tất cả các phân tích độ an toàn bao gồm số liệu của quần thể độ an toàn.

Đối với tất cả số liệu về độ an toàn, giai đoạn theo dõi được chia thành các giai đoạn nhỏ gồm ba loại khác nhau:

- Giai đoạn trước điều trị được định nghĩa là thời gian giữa lúc đối tượng đưa bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu và sử dụng lần đầu thuốc nghiên cứu.
- Giai đoạn điều trị được định nghĩa là thời gian từ khi dùng thuốc nghiên cứu (lần đầu) đến 72 giờ sau đó.
- Giai đoạn sau điều trị được định nghĩa là thời gian sau giai đoạn điều trị đến khi dùng thuốc nghiên cứu (lần đầu) ở giai đoạn tiếp theo hoặc kết thúc giai đoạn tiếp theo.

Phản ứng có hại

Tất cả các AE được mã hóa nhờ MedDRA (phiên bản mới nhất sử dụng ở thời điểm khóa cơ sở dữ liệu).

Các danh mục dưới đây được đề xuất cho tất cả các phản ứng có hại:

- Danh mục tất cả các phản ứng có hại (của đối tượng)
- Danh mục các bình luận có liên quan đến các phản ứng có hại

Các định nghĩa

Đối với số liệu về độ an toàn, giai đoạn theo dõi được chia thành các giai đoạn nhỏ gồm ba loại khác nhau:

- Giai đoạn trước điều trị được định nghĩa là thời gian giữa lúc đối tượng đưa bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu và sử dụng thuốc nghiên cứu so sánh lần đầu.
- Giai đoạn điều trị được định nghĩa là thời gian từ khi dùng thuốc nghiên cứu (lần đầu) đến 72 giờ sau đó.
- Giai đoạn sau điều trị được định nghĩa là thời gian sau giai đoạn điều trị đến khi dùng thuốc nghiên cứu (lần đầu) ở giai đoạn tiếp theo hoặc kết thúc giai đoạn tiếp theo.

Phản ứng có hại xuất hiện khi điều trị

Tất cả các phản ứng có hại được phân loại như sau:

- Phản ứng có hại xuất hiện khi điều trị (Treatment-emergent adverse event-TEAE) là phản ứng có hại bất kỳ với sự khởi phát (bao gồm trở nên xấu hơn) trong suốt giai đoạn điều trị
- Phản ứng có hại xuất hiện không trong điều trị (Non-treatment-emergent adverse event-NTEAE) là phản ứng có hại bất kỳ không được phân loại là TEAE:
 - AE trước điều trị, được định nghĩa là AE mà xuất hiện (hoặc trở nên xấu hơn) trong suốt giai đoạn trước điều trị trước liều thuốc nghiên cứu thứ nhất
 - AE sau điều trị, được định nghĩa là AE mà xuất hiện trong suốt giai đoạn sau điều trị mà không trở nên xấu hơn trong suốt giai đoạn điều trị.

Chỉ định các liều điều trị

Đối với mục đích phân tích, mỗi TEAE được chỉ định điều trị lần cuối trước khi khởi phát (hoặc trở nên xấu hơn) AE. Nếu TEAE xuất hiện khi điều trị bằng một liều điều trị và trở nên xấu hơn khi điều trị bằng liều tiếp theo, thì nó được coi là xuất hiện trong điều trị đối với cả hai liều điều trị.

Thông tin bị thiếu

Trường hợp thông tin bị thiếu hoặc không phù hợp, AE được coi là TEAE, trừ khi nó được rõ ràng bác bỏ rằng đây không phải là TEAE (ví dụ, bởi các ngày không đầy đủ hoặc thông tin khác).

Nếu ngày bắt đầu AE không đầy đủ hoặc bị thiếu, AE được giả sử là xảy ra sau khi dùng thuốc nghiên cứu lần đầu ngoại trừ nếu ngày không đầy đủ chỉ ra rằng AE bắt đầu trước khi điều trị.

Phản ứng có hại xuất hiện khi điều trị

Các phản ứng có hại xuất hiện khi điều trị được liệt kê và thể hiện tóm tắt theo liều điều trị:

- Tổng quan các TEAE (số và tỷ lệ đối tượng có ít nhất một TEAE, TEAE nặng, TEAE dẫn đến ngừng thuốc, chết (nếu có))

- Tóm tắt tất cả các phản ứng có hại xuất hiện khi điều trị theo tổ chức hệ cơ quan trong cơ thể chính và số hạng được ưu tiên (số và tỷ lệ đối tượng có ít nhất một TEAE) (“bảng trực tuyến”)

- Bảng không có số phản ứng có hại (đối với bản báo cáo nghiên cứu lâm sàng)
- Bảng có số phản ứng có hại (đối với phụ lục báo cáo nghiên cứu lâm sàng)
- Bảng có số đối tượng mỗi chế phẩm (U100, U300) và tổng số đối tượng (đối với phụ lục báo cáo nghiên cứu lâm sàng)

- Danh mục đối tượng có phản ứng có hại xuất hiện khi điều trị theo liều điều trị, tổ chức hệ cơ quan trong cơ thể và số hạng được ưu tiên

Chết, phản ứng có hại nặng và phản ứng có hại quan trọng khác

Trường hợp có sự cố, chết, AE nặng, và các AE quan trọng khác được liệt kê riêng và được mô tả chi tiết trong báo cáo nghiên cứu.

Phản ứng có hại dẫn đến ngừng điều trị

Trường hợp sự cố bất kỳ, danh mục tất cả các phản ứng có hại của mỗi đối tượng dẫn đến ngừng điều trị được thiết lập.

Đánh giá lâm sàng trong phòng thí nghiệm

Số liệu huyết học và sinh hóa

Các thông số về độ an toàn trong phòng thí nghiệm được đánh giá vào ngày thứ 1 của giai đoạn điều trị 1 và ở EOS. Mỗi bản liệt kê, các thông số độ an toàn này được đánh giá trong suốt giai đoạn điều trị (ngoại trừ huyết học ở giai đoạn TP3 và TP4).

Các giá trị được sử dụng làm căn bản (huyết học và sinh hóa) là các giá trị được thu thập vào ngày thứ 1 trước khi dùng liều ở giai đoạn điều trị thứ nhất. Nếu xét nghiệm bất kỳ trong số các xét nghiệm căn bản đã liệt kê được lặp lại ở đối tượng bất

kỳ, giá trị kiểm tra lại cuối cùng được coi là giá trị căn bản, miễn là chúng được thực hiện trước khi dùng IP lần đầu.

Các bảng dưới đây và các danh mục được cung cấp:

- Thống kê mô tả số liệu thô và các thay đổi so với giá trị cơ bản (bao gồm % thay đổi đối với creatinin)

- Danh mục cụ thể của số liệu cá nhân từ các đối tượng có PCSA sau căn bản được cung cấp, được phân loại theo chức năng và thời gian đánh giá

- Tất cả số liệu cá nhân, bao gồm các giá trị được kiểm tra lại, đối với xét nghiệm huyết học và sinh hóa được lên kế hoạch, được liệt kê theo chức năng sinh học và thời gian đánh giá. Nếu có, số liệu thu được từ các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm không được liệt kê được bao gồm trong danh mục này. Trong các danh mục này, số liệu cá nhân được đánh dấu nếu thấp hơn hoặc cao hơn giới hạn trên hoặc giới hạn dưới trong phòng thí nghiệm và/hoặc nếu đạt tới giới hạn tuyệt đối của tiêu chuẩn PCSA, nếu được xác định

- Danh mục số liệu chức năng gan của đối tượng, mà trải qua ít nhất một trong số các biến cố sau:

- Ít nhất một biến cố ALT > 3ULN và ít nhất một biến cố tổng bilirubin > 2 ULN trong suốt nghiên cứu với ít nhất một trong số chúng là sau liều thứ nhất

- Bilirubin được tiếp hợp > 35% bilirubin tổng số và bilirubin tổng số > 1,5 ULN sẽ được đề xuất trên cùng một mẫu sau khi dùng liều thứ nhất, không kể định nghĩa pha điều trị.

- Danh mục có liên quan đến việc tăng ALT ≥ 2 ULN được đề cập, bao gồm đặc biệt là thông tin về việc hấp thu thuốc, tiền sử bệnh và phẫu thuật, thói quen dùng rượu, các nhân tố gây nên, chi tiết phản ứng có hại với các giá trị ALT, các dấu hiệu có liên quan và các triệu chứng.

- Danh mục các định nghĩa ngoài khoảng được đề cập.

Trong danh mục các đối tượng có PCSA, số liệu chức năng gan, CPK, và bạch cầu ưa eosin và được biểu hiện dưới dạng nhiều ULN tương ứng.

Số liệu phân tích nước tiểu

Tất cả các kết quả xét nghiệm nước tiểu định tính (bằng que nhúng), bao gồm các giá trị được kiểm tra lại, được liệt kê.

Dấu hiệu sinh tồn

Huyết áp và nhịp tim

Nhịp tim và huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu (SBP và DBP) được đo sau 10 phút ở tư thế nằm ngửa và cũng được đo sau 3 phút ở tư thế đứng, ngoại trừ khi được nối với Biostator™.

Các giá trị được sử dụng làm giá trị cơ bản là giá trị đánh giá trước khi dùng liều vào ngày thứ 1 của mỗi giai đoạn điều trị. Nếu xét nghiệm bất kỳ trong số các xét nghiệm cơ bản đã liệt kê được lặp lại ở đối tượng bất kỳ, các giá trị kiểm tra lại lần cuối được coi là giá trị cơ bản, miễn là chúng được thực hiện trước khi dùng IP.

Đối với nhịp tim và huyết áp, mức chênh lệch thể đứng được tính toán là sự thay đổi từ tư thế nằm ngửa sang tư thế đứng.

Đối với tất cả các thông số, phân tích “giai đoạn điều trị” được tiến hành bao gồm tất cả các giá trị không được liệt kê và các giá trị kiểm tra lại.

Các bảng dưới đây và các danh mục được đề cập:

- Các bảng tóm tắt số đếm đối tượng có PCSA được đề cập là các bảng tỷ lệ mắc PCSA sau cơ bản, không kể tình trạng bình thường hoặc bất bình thường của giá trị cơ bản.
- Đối với nhịp tim và huyết áp (tư thế nằm ngửa và tư thế đứng), số liệu thô và số liệu thay đổi so với căn bản (chỉ tư thế nằm ngửa) được tóm tắt trong thống kê mô tả, theo loại đánh giá (vị trí) mỗi thông số và thời điểm, dựa vào các đánh giá trước khi dùng liều đã lên kế hoạch và giá trị cơ bản xác định.
- Tất cả số liệu cá nhân, bao gồm các giá trị không được liệt kê và được kiểm tra lại, được liệt kê (nằm ngửa, đứng, sự khác nhau thể đứng). Trong các danh mục này, các giá trị được đánh dấu khi đạt tới giới hạn của các tiêu chuẩn PCSA nếu được xác định.
- Danh sách số liệu của PCSA riêng sau cơ bản được đề cập
- Các bình luận có liên quan đến các đánh giá dấu hiệu sinh tồn cũng được nêu trong bản phụ lục, nếu có.

Thể trọng, chỉ số khối cơ thể, và thân nhiệt

Các giá trị được sử dụng làm các giá trị cơ bản cho thể trọng và BMI là các giá trị được thu thập vào ngày thứ 1 của giai đoạn TP1.

Các giá trị được sử dụng làm các giá trị cơ bản cho thân nhiệt là các giá trị được thu thập vào ngày thứ 1 của mỗi TP.

Số liệu riêng được liệt kê bao gồm các dấu hiệu (chỉ trọng lượng) của các giá trị khi đạt tới các giới hạn của tiêu chuẩn PCSA.

ECG

Nhịp tim, khoảng cách PQ, QRS, và QT và QT đã hiệu chỉnh (QTc) từ lần đọc tự động được phân tích là giá trị thông số thô và thay đổi so với giá trị cơ bản.

Các giá trị được sử dụng làm giá trị cơ bản là giá trị trước khi dùng liều vào ngày thứ 1 của mỗi giai đoạn. Nếu xét nghiệm bất kỳ trong số các xét nghiệm cơ bản đã liệt kê được lặp lại ở đối tượng bất kỳ, thì các giá trị kiểm tra lại được coi là giá trị cơ bản, miễn là chúng được thực hiện trước khi dùng thuốc.

Đối với tất cả các thông số, phân tích giai đoạn điều trị được thực hiện nhờ tất cả các đánh giá sau cơ bản được thực hiện trong suốt giai đoạn điều trị, bao gồm các giá trị kiểm tra lại. Tổng số đối tượng có PCSA sau cơ bản được đề cập trong các bảng tóm tắt bất kể tình trạng cơ bản bình thường hay bất thường, theo nhóm điều trị.

Số liệu thô của tất cả các thông số và thay đổi so với mức cơ bản được tóm tắt trong thống kê mô tả theo thông số, liều điều trị, và thời gian đánh giá.

Số liệu riêng, bao gồm các giá trị được kiểm tra lại, được liệt kê, phân loại theo liều điều trị, đối tượng, lần thăm khám và thời gian đánh giá. Trong các danh mục, các giá trị đạt tới giới hạn của tiêu chuẩn PCSA được đánh dấu.

Danh mục số liệu cá nhân của các đối tượng có PCSA sau cơ bản được đề cập, được phân loại theo loại đánh giá và được phân loại theo đối tượng, giai đoạn, và thời gian đánh giá.

Ngoài ra, một danh mục riêng profin tim của các đối tượng có QTc kéo dài ($>450\text{ms}$ đối với nam giới và $>470\text{ms}$ đối với nữ giới) hoặc thay đổi so với mức cơ bản ở QTc $>60\text{ms}$ (đối với nam giới và nữ giới) và danh mục các đối tượng có ít nhất một đánh giá định tính bất thường (tức là, ECG bất thường) sau khi dùng liều lần đầu cũng được đề cập.

Các thông số về độ an toàn có liên quan khác

Khám sức khỏe

Danh mục các bình luận có liên quan đến khám sức khỏe được đề cập, nếu có.

Khả năng dung nạp cục bộ ở vị trí tiêm

Tần số phân bố của liều điều trị được cung cấp theo mức dung nạp cục bộ ở vị trí tiêm. Số liệu cá nhân được liệt kê. Trong mỗi tiêu chuẩn và liều điều trị, đối tượng được tính đến kết quả nghiêm trọng nhất.

Các phản ứng dị ứng

Danh mục các phản ứng dị ứng

Các trường hợp phản ứng dị ứng bất kỳ được liệt kê là phản ứng có hại với thông tin bổ sung chi tiết. Tất cả các trường hợp được mô tả chi tiết trong báo cáo nghiên cứu lâm sàng.

Các trường hợp riêng và tất cả số liệu bổ sung được liệt kê.

Bệnh sử dị ứng và bệnh sử gia đình

Bệnh sử dị ứng và bệnh sử gia đình được nêu đối với các đối tượng có biến cố phản ứng dị ứng tiềm ẩn bất kỳ. Toàn bộ mô tả chi tiết về bệnh sử dị ứng và bệnh sử gia đình dị ứng được liệt kê trên cơ sở cá nhân.

Kháng thể kháng insulin

Bảng tóm tắt được đề cập với số đối tượng có kháng thể kháng insulin thu được trong suốt nghiên cứu và sau nghiên cứu. Danh mục đối tượng riêng được đề cập.

Phân tích số liệu dược động học

Các thông số dược động học

Danh mục các thông số PK được thể hiện trên đây. Ngoài ra, $T_{50\%}$ -AUC₀₋₃₆ của insulin được thu trong phạm vi phân tích thống kê.

Phân tích thống kê

Các thông số dược động học của insulin glargin được liệt kê và được tóm tắt nhờ ít nhất trung bình hình học và trung bình số học, độ lệch chuẩn (SD), sai số chuẩn của giá trị trung bình (standard error of the mean-SEM), hệ số biến đổi (CV%), giá trị tối thiểu, trung vị và tối đa của mỗi liều điều trị.

Tất cả các phân tích dược động học bao gồm số liệu của quần thể dược động học tương ứng như nêu trên. Không có đánh giá mức độ alpha nào được đưa ra đối với nhiều phân tích.

Các phân tích thống kê so sánh các liều điều trị thử nghiệm (T_1 đến T_3) so với liều điều trị đối chứng (R).

Phân tích các tỷ lệ liều điều trị

Phân tích này được tiến hành đối với AUC_{0-36} của insulin glargin. Trước tất cả các phân tích được mô tả dưới đây, các giá trị AUC_{0-36} được chuyển đổi sang logarit (logarit tự nhiên).

Thông số được chuyển đổi sang logarit được phân tích bằng mô hình ảnh hưởng hỗn hợp tuyến tính với các số hạng cố định về trình tự, giai đoạn và liều điều trị

$$\log(\text{thông số}) = \text{trình tự} + \text{giai đoạn} + \text{liều điều trị} + \text{sai số},$$

và với ma trận R không cấu trúc của các biến điều trị (i, i) và các đồng biến của các đối tượng trong cùng khối trình tự, nhờ SAS PROC MIXED.

Bản ước lượng và khoảng tin cậy 90% (CI) đối với tỷ lệ của các giá trị trung bình hình học của các liều điều trị (T_1/R , T_2/R , T_3/R) được thu bằng cách ước lượng bằng máy tính và CI 90% đối với độ lệch giữa các giá trị trung bình của liều điều trị trong cùng khung mô hình ảnh hưởng hỗn hợp tuyến tính, và sau đó chuyển thành tỷ lệ trung bình hình học bằng phép chuyển đổi đối loga. Sự tương đương sinh học được kết luận nếu CI 90% đối với tỷ lệ này hoàn toàn nằm trong khoảng tham khảo tương đương từ 0,80 đến 1,25.

Danh mục tỷ lệ liều điều trị riêng (T_1/R , T_2/R , T_3/R) được đề cập bằng phương pháp thống kê mô tả tương ứng.

$T_{50\%}$ - AUC_{0-36} đối với insulin

Sự phân bố các giá trị $T_{50\%}$ - AUC_{0-36} của insulin được thể hiện bằng biểu đồ đối với mỗi liều điều trị. Ngoài ra, biểu đồ về sự chênh lệch $T_{50\%}$ - AUC_{0-36} giữa các liều điều trị (T_1-R , T_2-R , T_3-R) được đề cập.

$T_{50\%}$ - AUC_{0-36} (giờ) được phân tích không thông số.

Mối quan hệ phơi nhiễm liều của insulin glargin U300

Phân tích mô tả mối quan hệ phơi nhiễm liều

Mối quan hệ phơi nhiễm liều của insulin glargin U300 được mô tả bằng đồ thị

- Biểu đồ mỗi đối tượng phơi nhiễm so với tổng liều mỗi đối tượng
- Biểu đồ mỗi đối tượng phơi nhiễm so với liều mỗi kg thể trọng
- Biểu đồ mỗi đối tượng phơi nhiễm được chuẩn hóa theo liều so với liều mỗi kg thể trọng (chuẩn hóa liều 0,6U/kg)

Nếu thấy cần thiết để giải thích kết quả, phân tích mô tả khác được bổ sung.

Phân tích thống kê mối quan hệ phơi nhiễm liều

Đối với AUC của insulin glargin được tính toán cho các liều điều trị thử nghiệm T₁-T₃, mối quan hệ phơi nhiễm liều được đánh giá nhờ mô hình hiệu quả theo thực nghiệm (thông số PK = a * liều^b), cùng với sự giải thích “ước lượng”, theo các khuyến cáo nêu trong tài liệu Gough et al. (Gough K, Hutchison M, Keene O et al. Assessment of dose proportionality: report from the pharmaceutical industry. Drug Information Journal 1995; 29:1039-1048).

Mô hình hiệu quả theo thực nghiệm cung cấp số đo mức không tỷ lệ dễ dàng và có thể hiểu được, mà có thể được sử dụng để khẳng định tính cân đối và để đánh giá được động học và ý nghĩa lâm sàng của độ lệch bất kỳ. Tuy nhiên phân tích các nghiên cứu tỷ lệ liều cần đánh giá hơn là thử nghiệm ý nghĩa sao cho ý nghĩa được động học và lâm sàng của tính không tỷ lệ bất kỳ được đánh giá.

Mô hình hiệu quả là thích hợp trên thang được chuyển đổi sang logarit nhờ mô hình hiệu quả hệ số ngẫu nhiên đối với liều (tính theo U/kg thể trọng):

$$\log(\text{thông số}) = (\log(\alpha) + \alpha[i]) + (\beta + \beta[i]) * \log(\text{liều})$$

trong đó $\log(\alpha)$ và β là đường thẳng và độ cong quần thể, tương ứng, và $\alpha[i]$ và $\beta[i]$ là các độ lệch ngẫu nhiên từ α và β , tương ứng, đối với đối tượng thứ i.

Các giá trị ước tính của β với khoảng tin cậy 90% được thu nhận thông qua bình phương nhỏ nhất khái quát hóa được ước tính trong quy trình SAS®/PROC MIXED, với cách hợp lý cực đại có giới hạn (restricted maximum likelihood-REML) ước tính các thông số hiệp phương sai. Các giá trị ước tính và khoảng tin cậy 90% đối với mức β còn được sử dụng để thu được các giá trị ước tính và khoảng tin cậy 90% đối với thông số PK tăng có liên quan đến việc tăng liều gấp r lần ($r=1,5$ và $r = 2,25$ [tức là liều cao/liều thấp]), bằng cách mũ hóa r đến hiệu quả của giá trị ước lượng β và các giới hạn tin cậy.

Nếu có bằng chứng về việc đánh giá mô hình đang dùng có hoàn toàn phù hợp với số liệu hay không, thì mô hình tác động hỗn hợp (như được sử dụng để phân tích tỷ lệ liều điều trị) được dùng để phân tích. Các giá trị ước tính với CI 90% đối với thông số tăng có liên quan đến cặp liều tăng thu được bằng các ước tính nhờ máy tính với CI đối với sự chênh lệch theo cặp giữa các liều ở khung mô hình tác động hỗn hợp, và sau đó chuyển thành tỷ lệ nhờ phép chuyển đổi đối loga.

Phân tích PK/PD

Nếu thích hợp, các cách thể hiện bằng đồ thị (biểu đồ phân tán) được thiết lập để nghiên cứu mối quan hệ PK/PD.

Ví dụ 14: Kết quả nghiên cứu

Bố trí đối tượng

Tổng cộng 24 đối tượng bị bệnh đái tháo đường typ 1 được tham gia, được lấy ngẫu nhiên và được nhận ít nhất một liều thuốc nghiên cứu. Trong số 24 đối tượng được lấy ngẫu nhiên, 2 đối tượng được rút khỏi nghiên cứu vì yêu cầu riêng. Hai mươi hai (22) đối tượng hoàn thành nghiên cứu theo quy trình và được tham gia các phân tích dược lực học (PD) và dược động học (PK). Tất cả 24 đối tượng điều trị được tham gia vào đánh giá độ an toàn.

Không có độ lệch quy trình chính nào.

Đặc điểm số liệu thống kê dân số

Số liệu dưới đây (bảng 12) được thu thập: giới tính, độ tuổi khi sàng lọc, chiều cao, cân nặng, và chủng tộc. Chỉ số khối cơ thể (BMI) mỗi đối tượng được tính toán từ số liệu thể trọng và chiều cao: $BMI = \text{thể trọng [kg]} \cdot (\text{chiều cao [m]})^{-2}$.

Bảng 12: Số liệu thống kê dân số					
Giới tính	BMI (kg/m ²)	Cân nặng (kg)	Tuổi (năm)	Chủng tộc (n) [%]	N
5 nữ, 19 nam	25,55 1,99 (SD) min 20,5 : max 28,3	79,38 9,67 (SD) min 57,3 : max 94,3	42,6 10,0 (SD) min 19 : max 60	Cápca/da trắng 24 [100]	N 24

Thực hiện phép thử kìm giữ

Ở bốn giai đoạn điều trị đối với mỗi đối tượng, R (Lantus U100), T1 (0,4U/kg HOE901-U 300), T2 (0,6U/kg HOE901-U 300) và T3 (0,9U/kg HOE901-U 300), nồng độ glucoza trong máu căn bản của mỗi đối tượng trước khi dùng thuốc insulin là tương tự nhau, xác định mức kìm giữ là 100mg/dl. Thời gian của giai đoạn theo dõi phép thử kìm giữ sau khi dùng liều là 36 giờ và như nhau ở tất cả các giai đoạn điều trị.

Chỉ tiêu chính

Sự tương đương về sinh khả dụng (mức phơi nhiễm) và hiệu quả sinh học (hoạt tính) giữa R và T không được chứng minh.

Biến chính

Diện tích dưới đường cong thời gian nồng độ insulin glargin trong huyết thanh từ 0 đến 36 giờ ($INS-AUC_{(0-36\text{giờ})}$) là không tương đương nhau đối với R và T1 và T2 và tương đương với T3. Mức phơi nhiễm được ước tính là ít hơn 37% với T1, ít hơn 43% với T2 và tương tự với T3, so với R.

Diện tích dưới đường cong GIR so với thời gian từ 0 đến 36 giờ ($GIR-AUC_{(0-36\text{giờ})}$) là không tương đương nhau đối với R và T1 và T2 và tương đương với T3. Mức tiêu thụ glucoza ngoại sinh cần để duy trì sự kiểm soát glucoza trong máu được ước tính là ít hơn 88% với T1, 67% với T2 đồng thời tương tự với T3.

Biến phụ

Thời gian để đạt được 50% $INS-AUC_{(0-36\text{giờ})}$ (giờ) với R là khoảng 14 giờ và do đó ít hơn so với 16 giờ, 16 giờ và 19 giờ với T1, T2 và T3, tương ứng.

Thời gian để đạt được 50% $GIR-AUC_{(0-36\text{giờ})}$ (giờ) với R là khoảng 12 giờ và do đó ít hơn so với 17 giờ, 18 giờ và 20 giờ với T1, T2 và T3, tương ứng.

Độ an toàn

Không có báo cáo nào về phản ứng có hại nghiêm trọng (AE) hoặc các trường hợp rút khỏi nghiên cứu do AE. Hai đối tượng theo R, 2 theo T1 và 4 theo T3 được thông báo tổng cộng 8 TEAE, tất cả đều có cường độ từ nhẹ đến vừa phải, và được giải quyết mà không để lại di chứng. Phản ứng có hại được thông báo thường xuyên nhất là đau đầu. Lưu ý là, đau đầu là quan sát phổ biến trong các nghiên cứu kìm giữ và có liên quan đến việc truyền dung dịch glucoza tăng áp thẩm thấu. Tuy nhiên, mối liên quan với sản phẩm nghiên cứu không được loại trừ. Không có phản ứng nào tại vị trí tiêm được thông báo ở T1, T2 và T3, trong khi đó 2 đối tượng theo R có ban đỏ hầu như không rõ rệt ở vị trí tiêm.

Kết luận

Các liều U300 R và T như nhau không tương đương nhau về sinh khả dụng (mức phơi nhiễm) và hiệu quả sinh học (hoạt tính) sau khi sử dụng liều đơn. Mức phơi nhiễm và hoạt tính sau khi dùng T1 (0,4U/kg) và T2 (0,6U/kg) là ít hơn so với mức phơi

nhễm và hoạt tính sau khi dùng R (0,4U/kg). R và T3 gần như tương đương nhau về mức phơi nhiễm và mức tiêu thụ glucoza ngoại sinh.

Tuy nhiên T1, T2 và T3 đều thể hiện profin PK (mức phơi nhiễm) và PD (hoạt tính) ổn định hơn với mức dao động quanh các giá trị trung bình ít hơn so với R, tức là, profin như được mong muốn cho nguồn cung cấp insulin cơ bản. Đây là bằng chứng cụ thể khi so sánh R và T3 mà có tổng mức phơi nhiễm và tổng mức tiêu thụ glucoza tương đương nhau không đáng kể mặc dù các profin khác nhau.

Sự chênh lệch mức phơi nhiễm và hoạt tính đầy ngạc nhiên và bất ngờ này giữa các chế phẩm R (Lantus U100) và T (HOE901-U300) ở các đối tượng bị bệnh đái tháo đường typ 1 được thể hiện hiệu quả trong các hình vẽ dưới đây.

Sử dụng T (HOE901-U300) nhiều lần lặp lại không gặp các vấn đề về độ an toàn và khả năng dung nạp.

Ví dụ 15: Cơ sở hợp lý của nghiên cứu để so sánh hoạt tính làm giảm glucoza và mức phơi nhiễm của hai liều dưới da khác nhau của (HOE901-U300) so với Lantus U100 ở các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1.

Các kết quả thu được từ nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh và ở các đối tượng bị bệnh đái tháo đường typ 1 (xem các ví dụ trên đây) cho thấy mức phơi nhiễm và hiệu quả không tương đương nhau giữa Lantus[®] U100 và insulin glargin U300. Các đối tượng được nhận liều insulin glargin U100 và U300 như nhau (0,4U/kg), nhưng mức phân phối cùng một lượng đơn vị từ U300 tạo ra mức phơi nhiễm ít hơn ở mức tiêu thụ glucoza ngoại sinh ít hơn để duy trì sự kiểm soát glucoza trong máu so với mức phân phối từ U100. Mặc dù Lantus U100 thể hiện profin phơi nhiễm và dược lực học mà không có sự dao động rõ rệt quanh mức trung bình, nhưng HOE901-U300 có profin phơi nhiễm và dược lực học dao động ít hơn, vì mong muốn cung cấp insulin cơ bản, với thời gian tác dụng thậm chí dài hơn.

Để đánh giá profin dược động học và dược lực học trong các điều kiện ở trạng thái ổn định, một nghiên cứu mới được mô tả trong các ví dụ dưới đây, nhờ đó so sánh hai liều insulin glargin U300 dùng dưới da khác nhau so với liều Lantus[®] U100 chuẩn là liều so sánh với địa điểm và bối cảnh nghiên cứu kìm giữ đường huyết cuối cùng ở các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1. Nghiên cứu này nhằm đánh giá liều U300 mà có hiệu quả tương đương với liều Lantus[®] U100 0,4U/kg như được đánh giá

bằng các thông số kiểm soát lượng glucoza trong máu và mức sử dụng glucoza trong máu được cung cấp bởi kỹ thuật kim giữ.

Mức phơi nhiễm insulin glargin được đánh giá từ profin nồng độ-thời gian sau khi sử dụng lặp lại dưới da ở trạng thái ổn định, và hoạt tính ở dạng mức sử dụng glucoza mỗi đơn vị insulin ở trạng thái ổn định.

Nghiên cứu này bao gồm hai liều điều trị chéo nhau (R và T1, và R và T2) ở hai nhóm song song, mỗi nhóm với 2 giai đoạn điều trị (TP1, TP2) và 2 trình tự. Có một lần thăm khám sàng lọc (D-21 đến D-3), các lần thăm khám điều trị (D1 đến D10 ở TP1 và TP2 với việc dùng liều vào buổi tối), với các giai đoạn trong phòng thí nghiệm (D1 đến D4 vào buổi sáng và sáng D8 đến tối D10 đối với các đánh giá kim giữ) và một lần thăm khám cuối nghiên cứu (nằm trong khoảng từ D7 đến D10 sau khi dùng liều lần cuối) với đánh giá cuối cùng các thông số về độ an toàn.

Liều Lantus® U100 bằng 0,4U/kg được chọn cho nghiên cứu này có đặc điểm là tạo ra sự kiểm soát glucoza trong máu đẳng đường huyết ở các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1 và dễ dàng được nghiên cứu trong các nghiên cứu kim giữ khác ở các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1.

Hai liều insulin glargin U300 khác nhau được thử nghiệm là 0,4 và 0,6U/kg. Khoảng liều này cho phép nội suy một liều xấp xỉ có hiệu quả tương đương với 0,4U/kg Lantus® U100. Liều insulin glargin U300 0,4U/kg đã được thử nghiệm ở những người tình nguyện khỏe mạnh và các đối tượng bị bệnh đái tháo đường (xem các ví dụ trên đây) và được nhận thấy là có hoạt tính kém hơn liều Lantus® U100 0,4U/kg trong vòng 30 và 36 giờ, tương ứng, giới hạn tiền định của các giai đoạn theo dõi. Kiểm soát lượng glucoza trong máu bằng liều insulin glargin U300 0,4U/kg cần tổng mức sử dụng glucoza ít hơn so với tổng mức sử dụng glucoza của thuốc đối chứng (Lantus® U100 0,4U/kg). Một liều insulin glargin U300 tương ứng cao hơn, ví dụ insulin glargin U300 0,6U/kg, được cho là dẫn đến kiểm soát glucoza trong máu chặt chẽ hơn ở tổng mức sử dụng glucoza ít hơn. Hơn thế nữa, sự tăng liều cân đối cho phép nghiên cứu profin phơi nhiễm và tác dụng để tính tỷ lệ liều.

Nghiên cứu ở các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1 tránh được tác động trùng hợp của insulin nội sinh và cho phép đánh giá tốt hơn mức phơi nhiễm và thời gian tác dụng.

Nghiên cứu này có thiết kế chéo nhau; dựa trên kết quả của các nghiên cứu trước không quá hai liều HOE901-U300 được so sánh với Lantus® U100. Đánh giá hoạt tính làm giảm glucoza của các sản phẩm insulin tác dụng kéo dài cần địa điểm và bối cảnh nghiên cứu kìm giữ đường huyết hơn 24 giờ, khoảng cách tiêm tiền định, do thời gian tác dụng kéo dài.

Dược chất, insulin glargin, là như nhau ở cả hai chế phẩm, U100 và U300. Liều sử dụng trong nghiên cứu này nằm trong khoảng sử dụng thường xuyên. Mặc dù toàn bộ nguy cơ giảm glucoza huyết không được loại trừ hoàn toàn, nhưng nguy cơ này được kiểm soát bằng kỹ thuật kìm giữ đường huyết.

Dược lực học

Hoạt tính dược lực học của insulin glargin được đánh giá bằng kỹ thuật kìm giữ đường huyết ở các bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường typ 1, mà là phương pháp chuẩn được thiết lập để đánh giá tác dụng của các sản phẩm insulin được sử dụng ngoại sinh đến mức sử dụng glucoza trong máu.

Các thông số cụ thể để đánh giá mức sử dụng glucoza trong địa điểm và bối cảnh nghiên cứu kìm giữ đường huyết là tốc độ truyền glucoza được chuẩn hóa theo thể trọng (GIR), tổng lượng glucoza được sử dụng trong vòng 24 và 36 giờ, tương ứng, $GIR-AUC_{0-24}$ và $GIR-AUC_{0-36}$, và thời gian đạt được tỷ lệ nhất định của $GIR-AUC_{0-24}$ và $GIR-AUC_{0-36}$ như thời gian đạt được 50% $GIR-AUC_{0-36}$.

Các thông số phụ là GIR được chuẩn hóa theo thể trọng được làm san bằng tối đa, GIR_{max} , và thời gian đạt được GIR_{max} , $GIR-T_{max}$.

Thời gian tác dụng của insulin glargin thu được từ thời gian giữa lần dùng liều và các độ lệch tiền định trên mức đường huyết (phép thử kìm giữ).

Kiểm soát glucoza được tiến hành trong 36 giờ do thời gian tác dụng kéo dài của insulin glargin sau khi dùng dưới da.

Dược động học

Do bản chất giải phóng kéo dài của insulin glargin, nên bị thiếu các đỉnh rõ rệt ở profin nồng độ. Do đó, thời gian đạt được 50% $INS-AUC$ (ví dụ, $T_{50\%} INS-AUC_{0-36}$) được tính toán dưới dạng số đo địa điểm thời gian của profin phơi nhiễm insulin glargin, và $INS-C_{max}$ và $INS-T_{max}$ sẽ được dùng làm các số đo bổ sung.

Các mục đích nghiên cứu chính

Mục đích chính của nghiên cứu này là để đánh giá sự kiểm soát glucoza trong máu và mức tiêu thụ glucoza ngoại sinh cần thiết của hai liều insulin glargin U300 khác nhau so với liều Lantus® U100 0,4U/kg ở trạng thái ổn định.

Các mục đích nghiên cứu phụ

Các mục đích phụ của nghiên cứu này là để đánh giá tỷ lệ phơi nhiễm của hai liều insulin glargin U300 khác nhau so với liều Lantus® U100 0,4U/kg ở trạng thái ổn định, để so sánh thời gian tác dụng của hai liều insulin glargin U300 khác nhau so với Lantus® U100 0,4U/kg, để nghiên cứu đáp ứng liều và mối quan hệ phơi nhiễm liều của insulin glargin U300, và để đánh giá độ an toàn và khả năng dung nạp của insulin glargin U300 ở các đối tượng bị bệnh đái tháo đường typ 1.

Ví dụ 16: Sự thay đổi các đặc tính hòa tan của các chế phẩm có tính axit chứa insulin tác dụng kéo dài ở nồng độ cao

Ảnh hưởng của các chế phẩm insulin glargin có nồng độ cao đối với các đặc tính hòa tan được nghiên cứu bằng cách sử dụng hệ thống thử nghiệm in-vitro. Để làm điều này, các nghiên cứu kết tủa được tiến hành nhờ dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,4, bắt chước các điều kiện in-vivo.

Dịch nổi chứa insulin đã kết tủa được nghiên cứu nhờ kỹ thuật HPLC để xác định lượng insulin glargin.

Mô tả chi tiết các nghiên cứu:

Quy trình bào chế dung dịch đệm kết tủa:

Hòa tan 19,32mg natri dihydro phosphat monohydrat (M: 137,98g/mol) trong mỗi ml nước. Natri hydroxit 0,1M hoặc axit clohydric 0,1M được sử dụng để điều chỉnh pH đến 7,4.

Thực hiện các nghiên cứu kết tủa:

Các dung dịch chứa sản phẩm thuốc insulin glargin có nồng độ tối đa 1000U/ml và chứa tổng lượng insulin glargin và dung dịch đệm như nhau được đặt trong các ống nhựa và được khuấy nhẹ. Sau khi kết tủa insulin glargin, môi trường phân tán được ly tâm ở tốc độ quay chậm trong một khoảng thời gian tiền định. Một thể tích xác định môi trường phân tán được lấy ra và được thay bằng môi trường đệm mới.

Xác định lượng insulin:

Lượng insulin glargin trong các mẫu thu được từ dịch nổi được định lượng so với chuẩn đối chứng insulin tương ứng bằng phương pháp HPLC pha đảo nhờ hệ thống hai

pha động, chứa dung dịch đệm natri dihydrophosphat trong nước, natri clorua (NaCl) và axetonitril với lượng khác nhau.

Cột octadodexyl được sử dụng làm pha tĩnh, bước sóng phát hiện là 215nm.

Profin giải phóng insulin glargin từ dung dịch đặc hơn (ví dụ U500 và U1000) là ổn định và kéo dài so với Lantus U100.

Ví dụ 17: Nghiên cứu các chất kết tủa bằng kính hiển vi

Các chất kết tủa của các chế phẩm insulin glargin có nồng độ là 100U/ml, 300U/ml, 500U/ml 700U/ml và 1000U/ml được nghiên cứu bằng kính hiển vi. Các chế phẩm này (có lượng insulin glargin 60U như nhau) được kết tủa trong 200 μ l dung dịch đệm phosphat, độ pH=7,4 và được nghiên cứu bằng kính hiển vi quang học ánh sáng truyền qua (Olympus Model BX61) với độ phóng đại là 100 lần, các ảnh được thể hiện dưới đây cũng thể hiện các thông số tối đa. Các nghiên cứu này cho thấy sự khác nhau về các đặc tính kết tủa, dẫn đến các hạt kết tủa lớn hơn đáng kể theo nồng độ tăng dần. Các kết quả được thể hiện trong Fig.8.

Ví dụ 18: Tác dụng làm giảm lượng glucoza trong máu của insulin glargin ở chó

Tác dụng làm giảm lượng glucoza trong máu của insulin glargin được đánh giá trên chó béc giê khỏe mạnh có glucoza huyết bình thường. Chó được tiêm một mũi dưới da 0,3IU/kg. Lượng glucoza trong máu tĩnh mạch được xác định trước khi tiêm mũi thứ nhất và sau đó cho đến 24 giờ.

Chó được lấy ra từ nhóm gồm ~30 con chó béc giê đực khỏe mạnh có đường huyết bình thường, có nguồn gốc từ Harlan. Chó được nuôi thành nhóm trong chuồng trong các điều kiện được chuẩn hóa. Ngày trước khi bắt đầu nghiên cứu, chó được phân vào các chuồng nghiên cứu ngẫu nhiên. Chúng được đói 18 giờ trước khi bắt đầu và trong suốt thử nghiệm ngoại trừ được tiếp xúc tự do với nước máy. Thể trọng của chó trong nghiên cứu này nằm trong khoảng từ 13 đến 27kg. Sau mỗi thử nghiệm, chó được để phục hồi trong ít nhất hai tuần.

Chó được phân ngẫu nhiên vào các nhóm n = 6. Ở thời điểm 0, chó được điều trị bằng các liều đơn hợp chất thử nghiệm. Insulin glargin được sử dụng ở dạng một liều tiêm dưới da 0,3IU/kg.

Lấy mẫu máu được tiến hành liên tiếp bằng cách chích vào tĩnh mạch cẳng tay (tĩnh mạch đầu) trước khi dùng thuốc (0 giờ) và sau đó lên đến 24 giờ. Lượng glucoza

trong máu được xác định nhờ enzym (kit Gluco-quant® Glucoza/HK trên Roche/Hitachi 912).

Tác dụng đến lượng glucoza trong máu sau khi tiêm dưới da các chế phẩm insulin glargin đã cô khác nhau, 100 và 300 đơn vị/ml, được thử nghiệm trên chó béc giê khỏe mạnh có glucoza huyết bình thường.

Bằng cách làm tăng nồng độ insulin glargin, thời gian tác dụng trung bình tăng từ 6,8 giờ (U100) đến 7,69 giờ (U300), tương ứng.

Bằng cách làm tăng nồng độ glargin từ 100 đến 300U/ml, profin thời gian-tác dụng làm giảm lượng glucoza trong máu được thay đổi theo hướng hoạt tính ổn định và kéo dài ở chó.

Số liệu thu được hiện nay ở chó là phù hợp với số liệu thu được ở người chỉ ra rằng nồng độ thuốc insulin glargin cao hơn có liên quan tích cực đến profin và thời gian tác dụng kéo dài.

Danh sách các thuật ngữ viết tắt

°C	Độ C
ABE	Sự tương đương sinh học trung bình
AE	Phản ứng có hại
ALT	Alanin Aminotransferaza
aPPT	Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa
ARF	Suy thận cấp
AST	Aspartat Aminotransferaza
β-HCG	Beta-Choriongonadotropin của người
bpm	Nhịp đập mỗi phút
cm	centimet
CPK	Creatinin Phosphokinaza
CRF	Mẫu báo cáo trường hợp
DRF	Bản cam kết không thống nhất
ECG	Điện tâm đồ
EOS	Cuối nghiên cứu (lần thăm khám)
GCP	Thực hành thử nghiệm lâm sàng tốt
GGT	Gamma-glutamyl transferaza
Hb	Hemoglobin

HbA1c	Hemoglobin được glycoxyl hóa
HBs	Bề mặt viêm gan B
Hct	Hematocrit
HCV	Virut viêm gan C
HIV	Virut gây suy giảm miễn dịch ở người
HR	Nhịp tim
INN	Danh pháp quốc tế
INR	Chỉ số chuẩn hóa quốc tế (thời gian prothrombin)
IP	Sản phẩm nghiên cứu
IRB/IEC	Hội đồng thẩm định cơ sở/Hội đồng đạo đức độc lập
Kg	Kilogam
LOQ	Giới hạn định lượng
PT	Thời gian prothrombin
QTc	Khoảng QT được hiệu chỉnh tự động bởi máy ECG
QTcB	Khoảng QT được hiệu chỉnh bởi công thức Bazett
QTcF	Khoảng QT được hiệu chỉnh bởi công thức Fridericia
QTcN	Khoảng QT được hiệu chỉnh bởi phương pháp dựa trên quần thể
QTcNi	Khoảng QT được hiệu chỉnh bởi phương pháp dựa trên quần thể riêng
RBC	Số đếm hồng cầu
SBP	Huyết áp tâm thu
SCR	Sàng lọc (lần thăm khám)
UDS	Sàng lọc thuốc trong nước tiểu
ULN	Giới hạn trên của khoảng bình thường
WBC	Số đếm bạch cầu

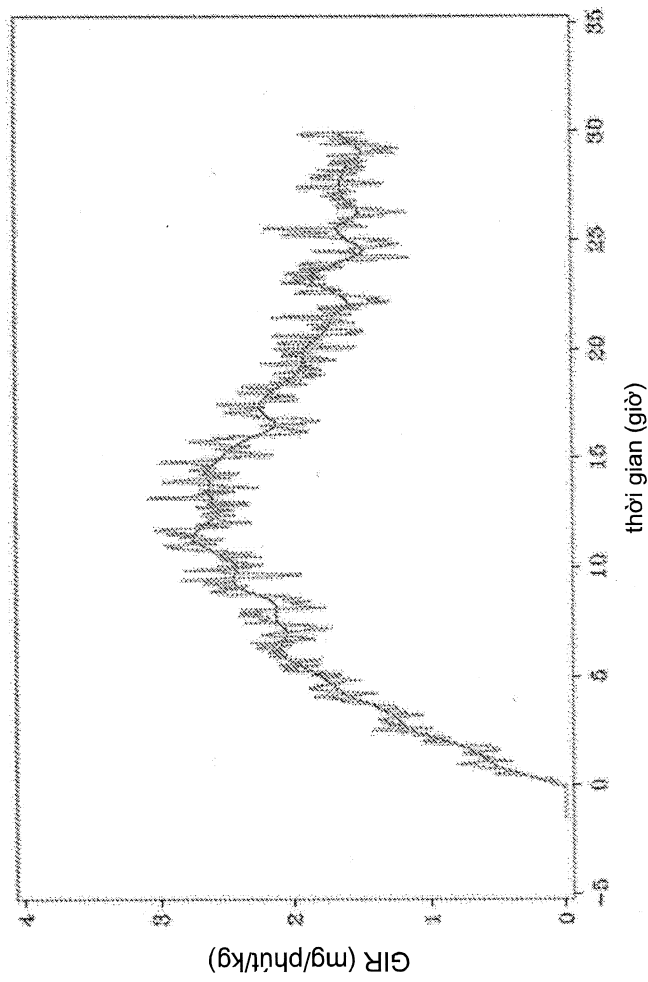
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng nước chứa 300U/ ml insulin glargin đẳng mol với 300 IU insulin của người dùng để điều trị bệnh đái tháo đường typ I hoặc typ II.
2. Dược phẩm dạng nước theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn bao gồm một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm gồm kẽm, m-cresol, glyxerol, polysorbat 20 và natri.
3. Dược phẩm dạng nước theo điểm 2, trong đó dược phẩm này bao gồm 90 µg/ml kẽm, 2,7 mg/ml m-cresol và 20 mg/ml glyxerol 85%.
4. Dược phẩm dạng nước theo điểm 2, trong đó dược phẩm dạng nước này bao gồm 90µg/ml kẽm, 2,7mg/ml m-cresol, 20µg/ml polysorbat 20 và 20mg/ml glyxerol 85%.
5. Dược phẩm dạng nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó độ pH của dược phẩm dạng nước này nằm trong khoảng từ 3,4 đến 4,6.
6. Dược phẩm dạng nước theo điểm 5, trong đó độ pH của dược phẩm dạng nước là 4.
7. Dược phẩm dạng nước theo điểm 5, trong đó độ pH của dược phẩm dạng nước là 4,5.
8. Dược phẩm dạng nước chứa insulin glargin với nồng độ 300U/ml để kéo dài thời gian tiếp xúc với insulin tác dụng kéo dài trong điều trị bệnh đái tháo đường typ I hoặc typ II.
9. Dược phẩm dạng nước theo điểm 8, trong đó dược phẩm dạng nước này còn bao gồm một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm gồm kẽm, m-cresol, glyxerol, polysorbat 20 và natri.
10. Dược phẩm dạng nước chứa insulin glargin với nồng độ 300U/ml để làm giảm tỷ lệ mắc chức giảm glucoza huyết trong việc điều trị bệnh đái tháo đường typ I hoặc typ II ở người bệnh có insulin tác dụng kéo dài.
11. Dược phẩm dạng nước theo điểm 10, trong đó dược phẩm dạng nước còn bao gồm một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm gồm kẽm, m-cresol, glyxerol, polysorbat 20 và natri.
12. Dược phẩm dạng nước chứa insulin glargin với nồng độ 300U/ml để tạo ra insulin cơ bản có tác dụng kéo dài không có đỉnh trong việc điều trị bệnh đái tháo đường typ I hoặc typ II.

13. Dược phẩm dạng nước theo điểm 12, trong đó dược phẩm dạng nước còn bao gồm một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm gồm kẽm, m-cresol, glyxerol, polysorbat 20 và natri.

1/13

Fig.1: Tốc độ truyền glucoza (GIR) Lantus U100



tốc độ truyền glucoza

(profin san bằng trung bình và profin thô trung bình

Điều trị = Lantus® U100

Fig.2: tốc độ truyền glucoza (GIR) Lantus U300

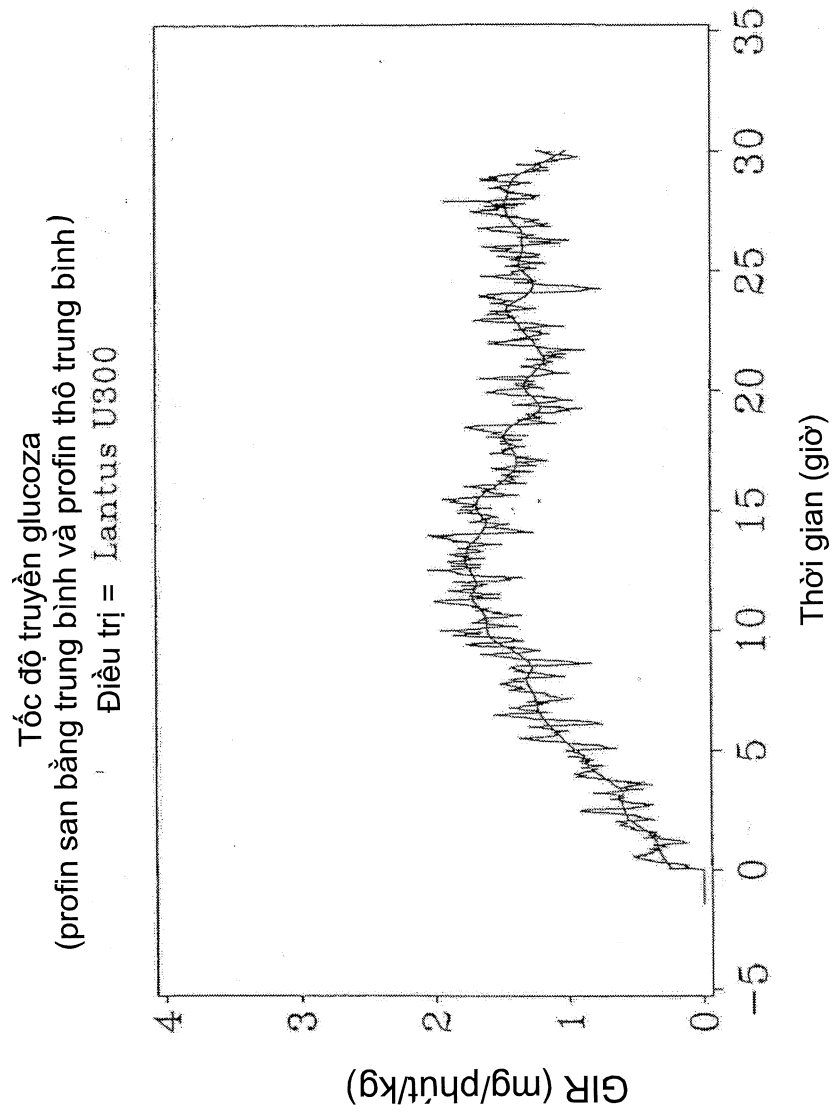
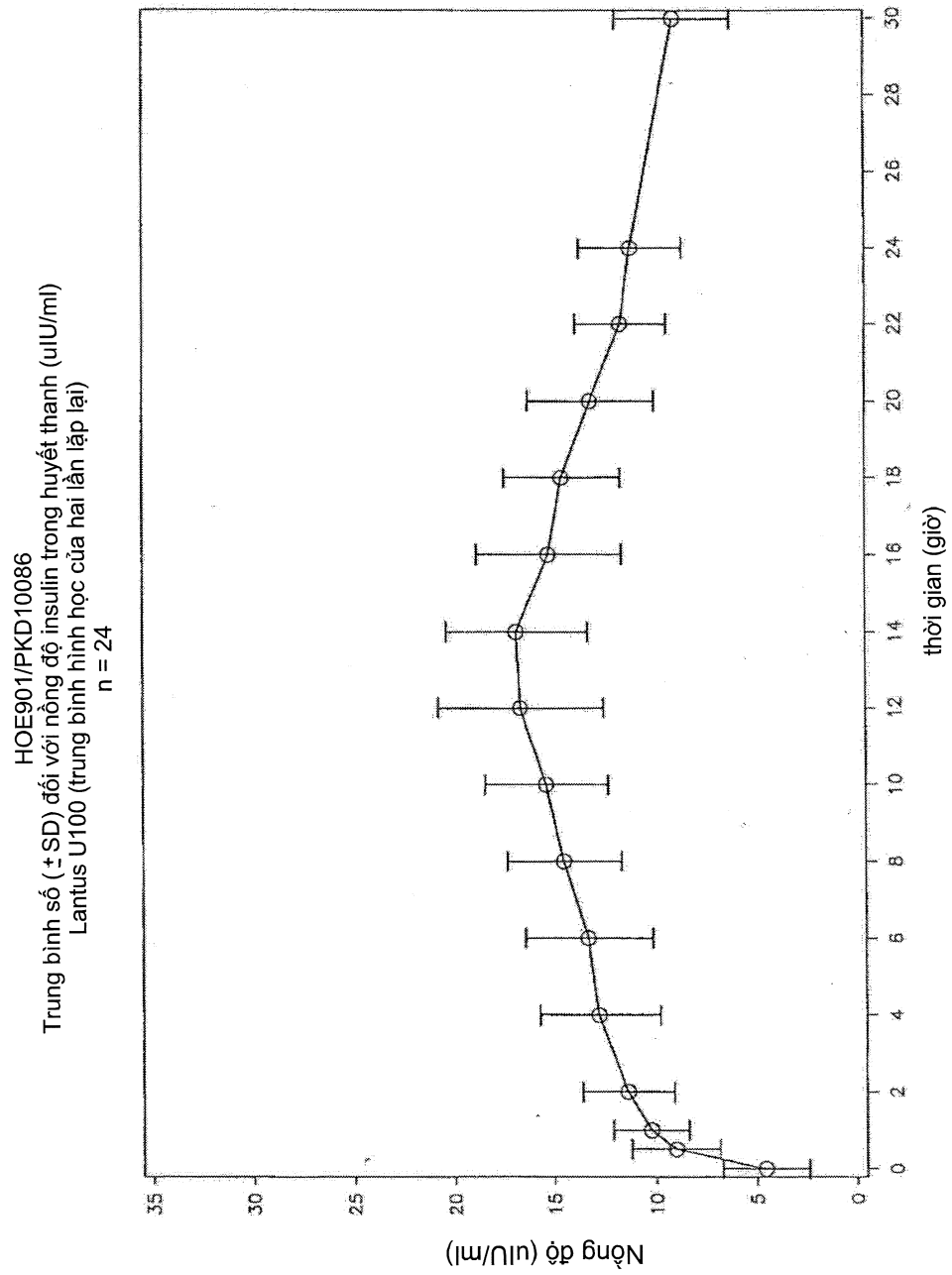
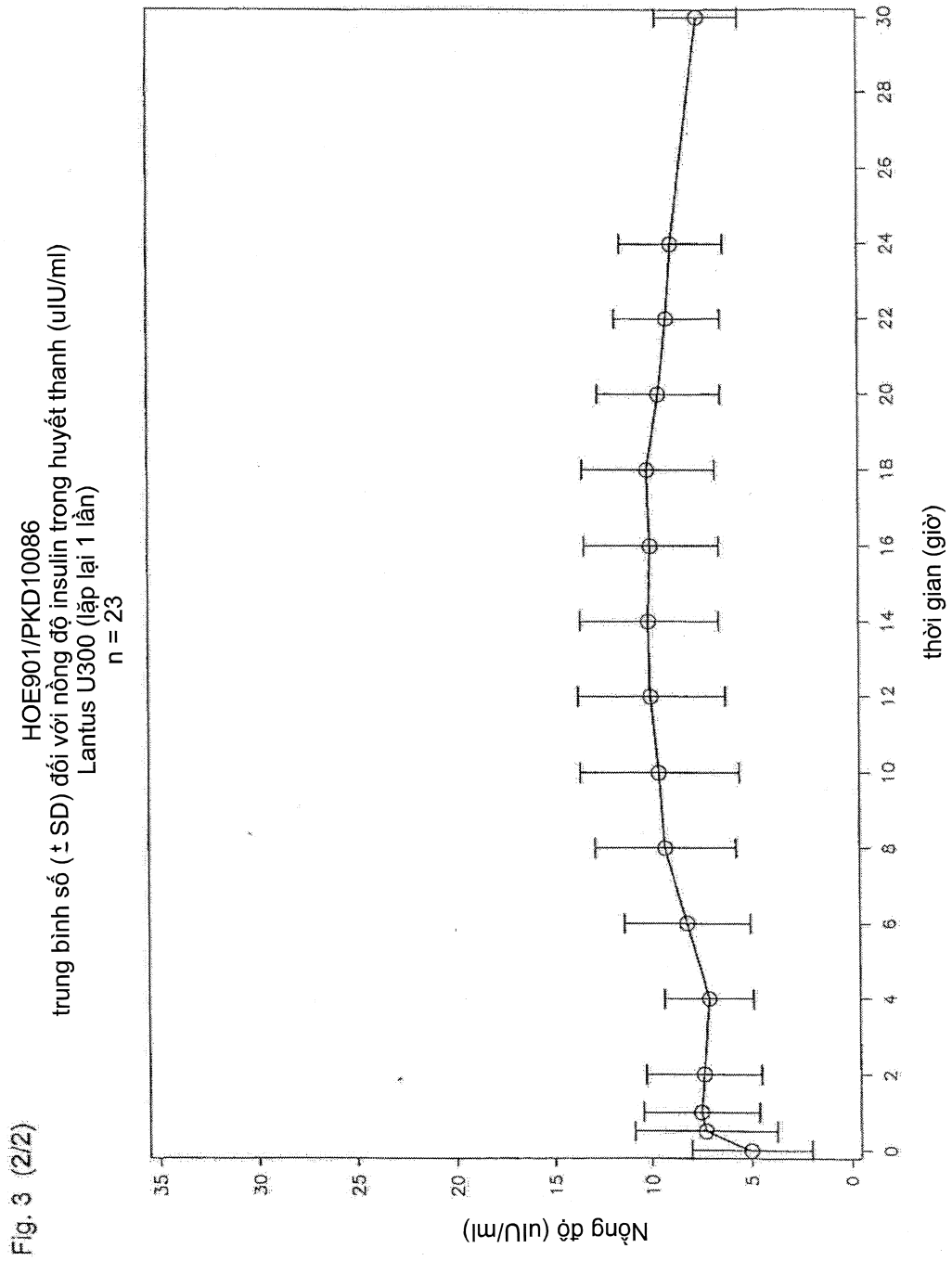


Fig. 3 (1/2)





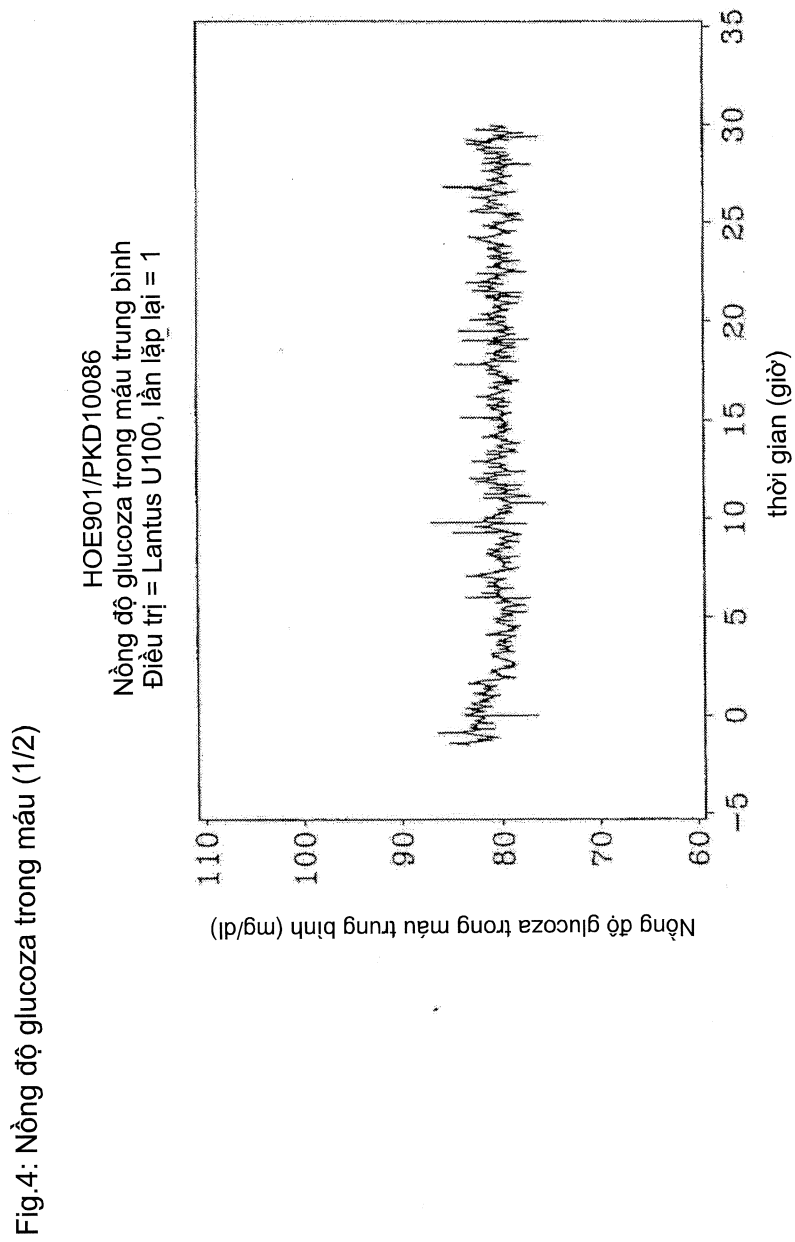
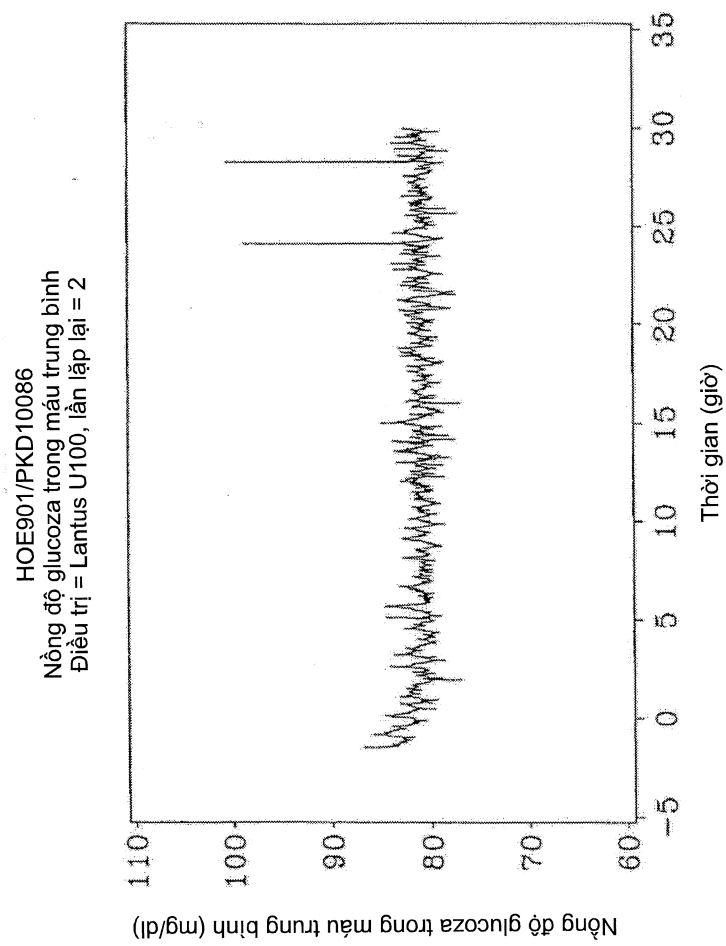


Fig.4: nồng độ glucoza trong máu (2/2)



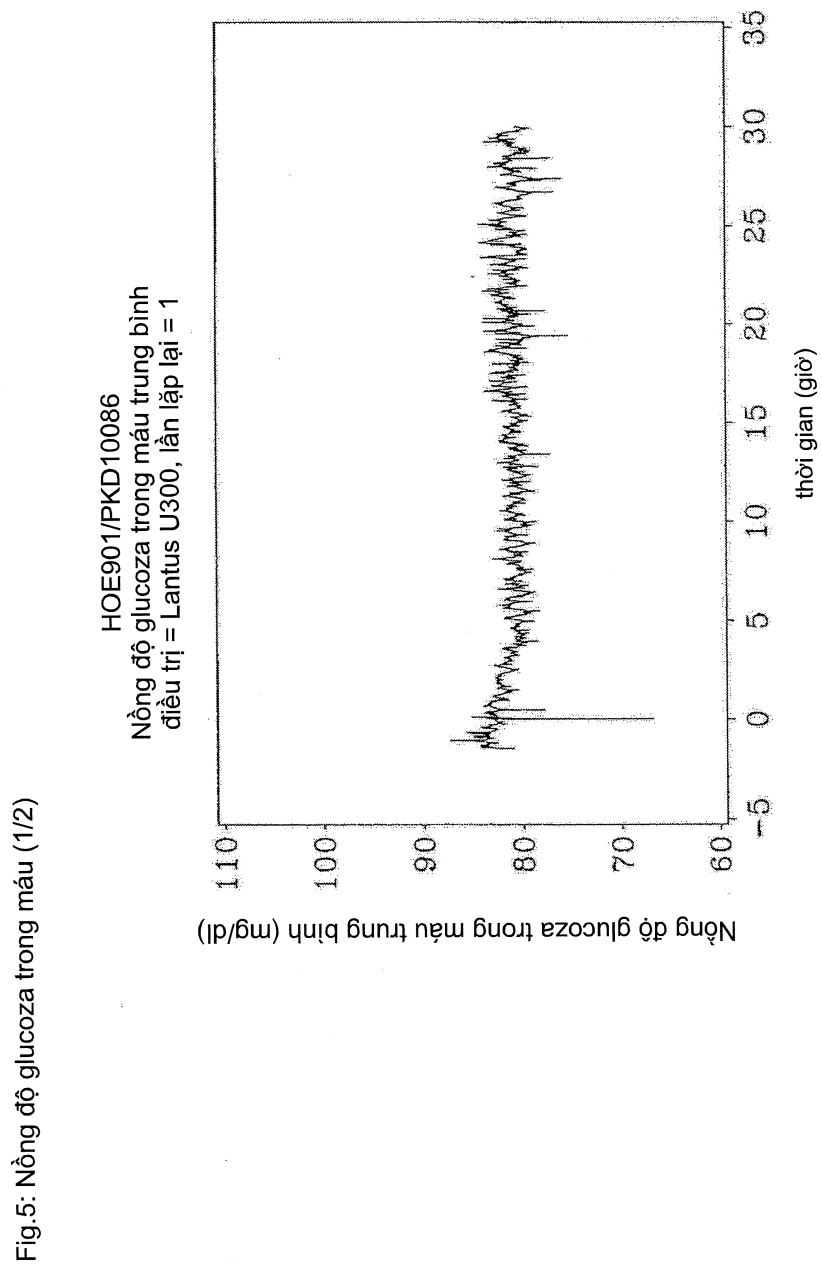


Fig.5: nồng độ glucoza trong máu (2/2)

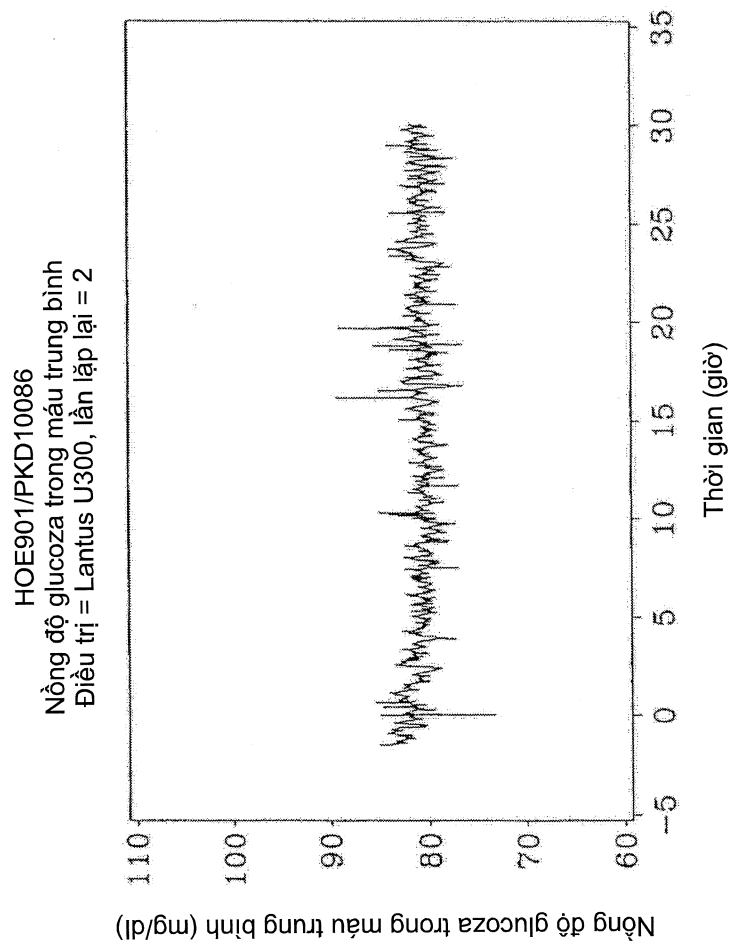
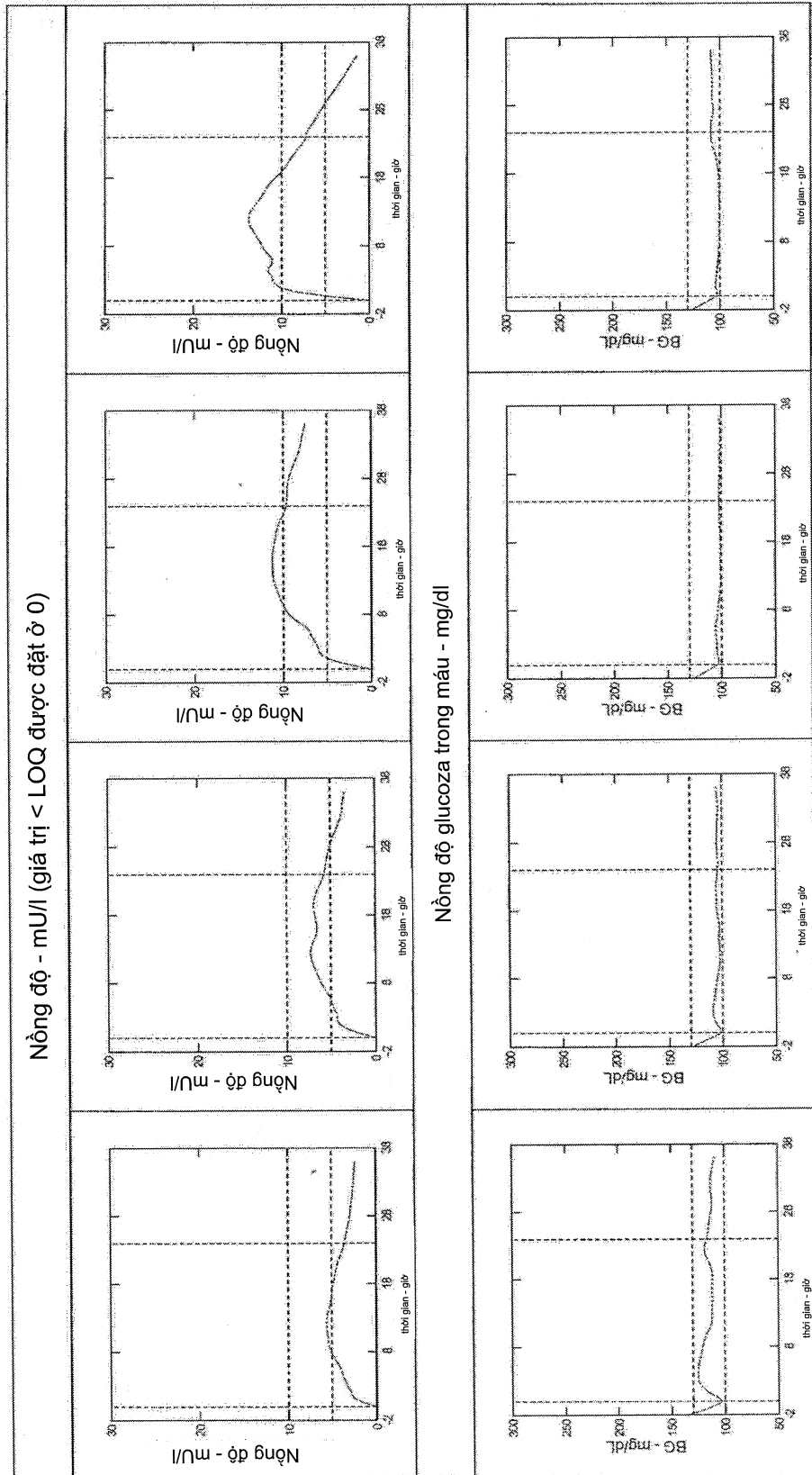
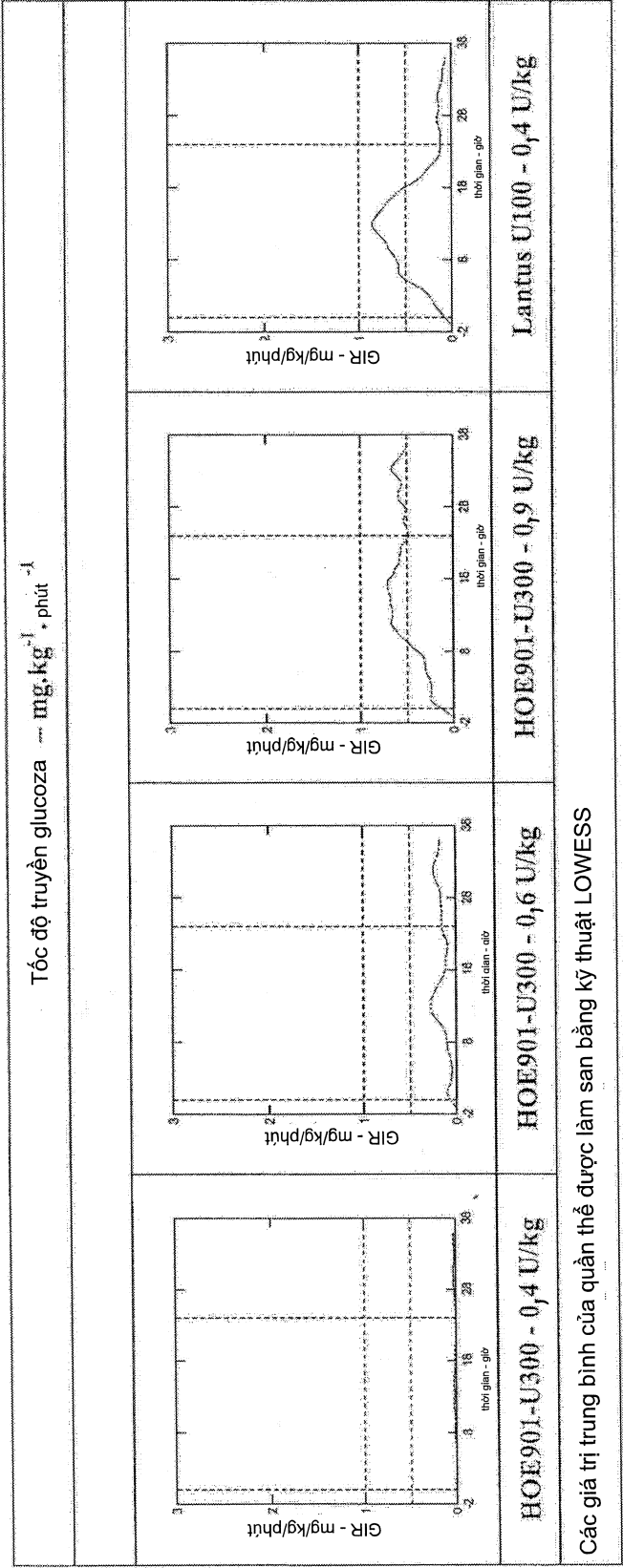


Fig. 6:





(Fig.6 tiếp)

Fig. 7

Lantus và HOE901-U300 **Profin GIR**

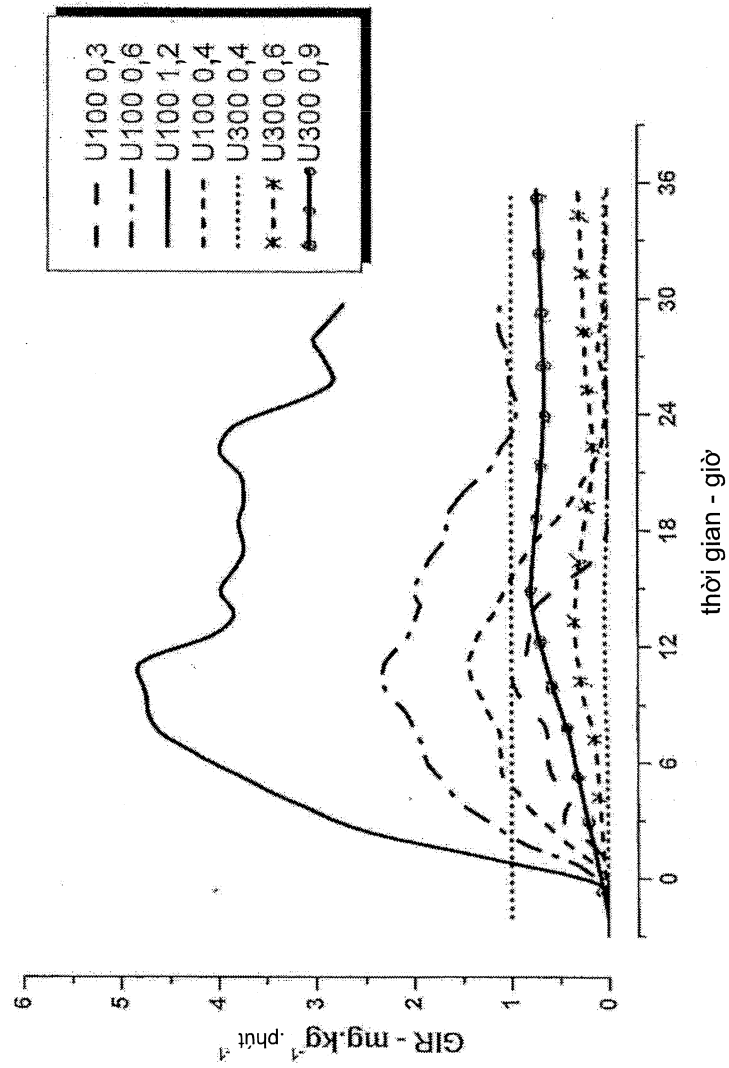


Fig. 8

