

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034940**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.09

(21) Номер заявки
201792030

(22) Дата подачи заявки
2016.03.11

(51) Int. Cl. **A61K 38/28** (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

(31) **15159064.3**

(32) **2015.03.13**

(33) **EP**

(43) **2018.01.31**

(86) **PCT/EP2016/055267**

(87) **WO 2016/146514 2016.09.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД
ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Руа Кристин, Суами Элизабет, Демиль
Насима (FR), Йе Дженни (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2013060850**

MATTHEW C. RIDDLE ET AL.: "Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1)", DIABETES CARE, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, INC, US, vol. 36, no. 9 1 September 2013 (2013-09-01), pages 2497-2503, XP002729330, ISSN: 1935-5548, DOI: 10.2337/DC12-2462 Retrieved from the Internet: URL:<http://care.diabetesjournals.org/content/36/9/2497.full.pdf+html> [retrieved on 2013-04-05] the whole document

"Evidence summary: new medicine Key points from the evidence", 24 September 2013 (2013-09-24), XP055219047, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.nice.org.uk/advice/esnm26/resources/type-2-diabetes-lixisenatide-1502680866716869> [retrieved on 2015-10-07] page 17 - page 18

WO-A1-2012156299

M. C. RIDDLE ET AL.: "Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Established Basal Insulin: A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L)", DIABETES CARE, vol. 36, no. 9, 1 September 2013 (2013-09-01), pages 2489-2496, XP055219024, US ISSN: 0149-5992, DOI: 10.2337/dc12-2454 the whole document

(57) Фармацевтическая комбинация для применения с целью гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа, при этом указанная комбинация содержит: (i) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и (iii) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль.

B1**034940****034940****B1**

Объектом настоящего изобретения является фармацевтическая комбинация для применения с целью гликемического контроля, для применения с целью снижения значения HbA_{1c} , уровня глюкозы в плазме крови натощак и/или уровня глюкозы через 2 ч после приема пищи, для применения с целью предупреждения прибавления веса и/или для индуцирования потери веса, для применения с целью снижения риска гипогликемии у пациента с сахарным диабетом 2 типа, при этом указанная комбинация содержит:

- (i) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
- (ii) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
- (iii) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль.

У здоровых лиц высвобождение инсулина поджелудочной железой строго связано с концентрацией глюкозы в крови. Повышенный уровень глюкозы в крови, возникающий после приема пищи, быстро уравнивается соответствующим повышением секреции инсулина. В состоянии натощак уровень инсулина в плазме крови падает до базального значения, которое является достаточным для обеспечения непрерывного поступления глюкозы к чувствительным к инсулину органам и тканям и для поддержания продукции глюкозы в печени на низком уровне ночью.

В отличие от диабета 1 типа при сахарном диабете 2 типа обычно не наблюдается недостатка в инсулине, но во многих случаях, в частности в случаях прогрессирования, лечение инсулином считается наиболее подходящей терапией, при необходимости в комбинации с перорально вводимыми противодиабетическими средствами.

Повышенный уровень глюкозы в крови на протяжении нескольких лет без первичных симптомов представляет значительный риск для здоровья. В широкомасштабном исследовании DCCT в США (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986) можно отчетливо увидеть, что хронически повышенные уровни глюкозы в крови являются основной причиной развития осложнений диабета. Примеры осложнений диабета представляют собой микро- и макрососудистые повреждения, которые зачастую манифестируют в виде ретинопатии, нефропатий или невропатий и приводят к слепоте, почечной недостаточности и потере конечностей, они сопровождаются повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, можно сделать вывод, что улучшенная терапия диабета, в первую очередь должна быть направлена на поддержание уровня глюкозы в крови в физиологическом диапазоне, насколько это возможно.

Определенный риск существует для пациентов с избыточным весом, страдающих от сахарного диабета 2 типа, например, пациентов с индексом массы тела (BMI) ≥ 30 kg/m^2 . У этих пациентов риски диабета перекрываются с рисками, связанными с избыточным весом, что приводит, например, к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 2 типа, имеющими нормальный вес.

Соединение дез- Pro^{36} -эксендин-4(1-39)- Lys_6-NH_2 (AVE0010, ликсисенатид) представляет собой производное эксендина-4. AVE0010 раскрыт как SEQ ID NO: 93 в WO 01/04156.

SEQ ID NO: 1: ликсисенатид (44 аминокислоты)

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

G-P-S-S-G-A-P-P-S-K-K-K-K-K-NH₂

SEQ ID NO: 2: эксендин-4 (39 аминокислот)

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

G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂

Эксендины представляют собой группу пептидов, которые могут снижать концентрацию глюкозы в крови. Аналог эксендина ликсисенатид характеризуется С-концевым усечением нативной последовательности эксендина-4. Ликсисенатид содержит шесть С-концевых остатков лизина, не присутствующих в эксендине-4.

Ликсисенатид также имеет название дез-38-пролинэксендин-4(*Heloderma suspectum*)-(1-39)-пептидилпента-L-лизил-L-лизинамид (номер CAS 320367-13-3). Согласно настоящему изобретению ликсисенатид включает его фармацевтически приемлемые соли. Специалисту в данной области техники известны подходящие фармацевтически приемлемые соли ликсисенатида.

Инсулин гларгин представляет собой аналог человеческого инсулина. Инсулин гларгин представляет собой человеческий инсулин 31^B-32^B-Di-Arg с дополнительной заменой аспарагина в положении A21 на глицин. Инсулин гларгин также имеет название Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-человеческий инсулин. Номером CAS инсулина гларгина является 160337-95-1. Согласно настоящему изобретению инсулин гларгин включает его фармацевтически приемлемые соли. Специалисту в данной области техники известны подходящие фармацевтически приемлемые соли инсулина гларгина.

Метформин является международным непатентованным названием 1,1-диметилбигуанида (номер CAS 657-24-9). Метформин представляет собой гипогликемическое средство группы бигуанидов, применяемое при лечении инсулиннезависимого сахарного диабета (сахарного диабета 2 типа), не поддающегося коррекции путем модификации режима питания. Метформин нормализует гликемический контроль путем повышения чувствительности к инсулину и снижения всасывания глюкозы в кишечнике. Метформин обычно вводят перорально. Однако контроль сахарного диабета 2 типа у пациентов с ожирением с

помощью метформина может быть недостаточным. В силу этого, у таких пациентов могут быть необходимы дополнительные меры для контроля сахарного диабета 2 типа. "Метформин", используемый в данном документе, включает его фармацевтически приемлемые соли. Специалисту в данной области техники известны подходящие фармацевтически приемлемые соли метформина.

В примерах настоящего изобретения эффект комбинации ликсисенатида, инсулина гларгина и необязательно метформина изучали у пациента с сахарным диабетом 2 типа, плохо контролируемым только базальным инсулином или базальным инсулином в комбинации с одним-тремя противодиабетическими средствами для перорального применения, выбранными из метформина, сульфонилмочевины, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) и глинидов. Даже при этом лечении пациенты с диабетом по-прежнему имели концентрацию глюкозы в плазме крови натощак, составляющую приблизительно 9,2-9,5 ммоль/л, и значение HbA_{1c} , составляющее приблизительно 8,5%. Уровень глюкозы через 2 ч после приема пищи составлял приблизительно 13,8-14,5 ммоль/л (249-262 мг/дл). Эти значения все еще превосходили нормогликемические значения.

Неожиданным образом, снижение концентрации глюкозы в плазме крови натощак до приблизительно 6,6 ммоль/л (119 мг/дл) можно было наблюдать при лечении комбинацией ликсисенатида, инсулина гларгина и необязательно метформина. Снижение веса тела было статистически выше при применении ликсисенатида с учетом сравнительного лечения инсулином глуглизином один раз в сутки или три раза в сутки.

Прерывание вышеуказанного предварительного лечения и титрование инсулина гларгина (необязательно в комбинации с метформином) в течение 12 недель для достижения гликемической цели 4,4-5,6 ммоль/л в отношении SMPG натощак без рекуррентной или тяжелой гипогликемии до начала лечения с комбинацией ликсисенатида, инсулина гларгина и необязательно метформина приводила к исходному снижению концентрации глюкозы в плазме крови натощак, составляющей от 9,16 до 6,91 ммоль/л, и значению HbA_{1c} , составляющему от 8,51 до 7,87%.

Подтвержденная гипогликемия была количественно и значимо ниже при применении ликсисенатида с учетом сравнительного лечения инсулином глуглизином один раз в сутки или три раза в сутки.

В заключение необходимо отметить, что инсулин гларгин в комбинации с ликсисенатидом и необязательно метформином может стать предпочтительным вариантом, при этом достигаются значительные гликемические цели с меньшей гипогликемией и меньшей потерей веса по сравнению с прандиальным инсулином (таким как инсулин глуглизин) в качестве базального инсулина совместно с противодиабетическими соединениями для перорального применения или базальным инсулином совместно с прандиальным инсулином (болюсное введение) у тяжело поддающихся контролю пациентов с ожирением с сахарным диабетом 2 типа, получающих лечение инсулином.

Первым аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая комбинация для применения с целью гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа, при этом указанная комбинация содержит:

- (i) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
- (ii) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
- (iii) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с этим аспектом сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (c).

Как показано в примере, раскрытом в данном документе, комбинацию, описанную в данном документе, можно применять для улучшения гликемического контроля. Согласно настоящему изобретению "нормализация гликемического контроля" или "гликемический контроль", в частности, относится к нормализации концентрации глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи, нормализации концентрации глюкозы в плазме крови натощак и/или нормализации значения HbA_{1c} .

В частности, "нормализация гликемического контроля" или "гликемический контроль" включает нормализацию концентрации глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи.

В частности, "нормализация гликемического контроля" или "гликемический контроль" включает снижение концентрации глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи. Снижение означает, в частности, что концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи достигает нормогликемических значений или по меньшей мере приблизительно достигается.

В частности, "нормализация гликемического контроля" или "гликемический контроль" включает нормализацию концентрации глюкозы в плазме крови натощак.

В частности, нормализация концентрации глюкозы в плазме крови натощак включает снижение концентрации глюкозы в плазме крови натощак. Снижение означает, в частности, что концентрация глюкозы в плазме крови натощак достигает нормогликемических значений или по меньшей мере приблизительно достигается.

В частности, "нормализация гликемического контроля" или "гликемический контроль" включает нормализацию значения HbA_{1c} .

В частности, нормализация значения HbA_{1c} включает снижение значения HbA_{1c} . Снижение значения HbA_{1c} , в частности, означает, что значение HbA_{1c} снижено до уровня, составляющего ниже 6,5% или

7%.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая комбинация для применения с целью нормализации значения HbA_{1c} , уровня глюкозы в плазме крови натощак и/или уровня глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи у пациента с сахарным диабетом 2 типа, при этом указанная комбинация содержит:

- (i) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
- (ii) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
- (iii) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с этим аспектом сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (c).

Согласно настоящему изобретению нормогликемические значения представляют собой концентрацию глюкозы в крови, в частности, 60-140 мг/дл (что соответствует 3,3-7,8 ммоль/л). Данный диапазон относится, в частности, к концентрации глюкозы в крови в состоянии натощак и состоянии после приема пищи.

Критерии для постановки диагноза сахарный диабет 2 типа включают следующие:

концентрация глюкозы в плазме крови натощак (FPG) составляет $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) или концентрация глюкозы в плазме крови после стимуляции составляет $>11,1$ ммоль/л (200 мг/дл), при этом стимуляцию проводят, как описано Всемирной организацией здравоохранения (Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva; 1999) с применением глюкозной нагрузки, содержащей эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде, или симптомы диабета и уровень глюкозы в плазме крови при случайном определении ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л).

Эти критерии описаны во всемирном руководстве IDF/ISPAD по диабету у детей и подростков (Международная федерация диабета, ISBN 2-930229-72-1).

Постановка диагноза диабет 2 типа не должна основываться на однократном определении концентрации глюкозы в плазме крови. Для постановки диагноза может потребоваться продолжительное наблюдение с определением уровней глюкозы в крови натощак и/или после приема пищи и/или проведением перорального теста на толерантность к глюкозе.

В соответствии с Craig (Type 2 diabetes mellitus Diabetes 2014: 15(Suppl. 20): 4-17) уровень глюкозы в плазме крови натощак (FPG) и уровень глюкозы после стимуляции (после нагрузки) можно классифицировать следующим образом:

FPG $<5,6$ ммоль/л (100 мг/дл)=нормальная концентрация глюкозы натощак;

FPG от 5,6 ммоль/л до 6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл)=нарушенная концентрация глюкозы натощак;

FPG 7,0 ммоль/л (126 мг/дл)=предварительный диагноз диабета (диагноз должен быть подтвержден, как описано выше).

Соответствующие категории при применении перорального теста на толерантность к глюкозе (OGTT) представляют собой следующие:

уровень глюкозы через два часа после нагрузки $<7,8$ ммоль/л (140 мг/дл)=нормальная толерантность к глюкозе;

уровень глюкозы через два часа после нагрузки от 7,8 ммоль/л до $<11,1$ ммоль/л (140-200 мг/дл)=нарушенная толерантность к глюкозе;

уровень глюкозы через два часа после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл)=предварительный диагноз диабета (диагноз должен быть подтвержден, как описано выше).

Нарушенная толерантность к глюкозе (IGT) и нарушенная концентрация глюкозы натощак (IFG) представляют собой промежуточные стадии естественного развития нарушения углеводного обмена между нормальным гомеостазом глюкозы и диабетом.

Согласно настоящему изобретению нормогликемические значения уровня глюкозы в плазме крови натощак представляют собой концентрацию глюкозы в крови, в частности, $<5,6$ ммоль/л.

Согласно настоящему изобретению нормогликемические значения уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи, определенные в данном документе, представляют собой концентрацию глюкозы в крови, составляющую, в частности, $<7,8$ ммоль/л.

Согласно настоящему изобретению "не контролируется должным образом" определенными средствами противодиабетического лечения означает, что данное лечение не является достаточным для устранения симптомов сахарного диабета 2 типа. В частности, выражение "не контролируется должным образом" при данном лечении означает, что у пациента не достигаются нормогликемические значения в отношении, например, концентрации глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи, значения HbA_{1c} и/или концентрации глюкозы в плазме крови натощак.

Пациент с сахарным диабетом 2 типа, подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой субъекта, страдающего от сахарного диабета 2 типа, при этом сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом при лечении с помощью монотерапии базальным инсулином.

Пациент с сахарным диабетом 2 типа, подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой субъекта, страдающего от сахарного диабета 2 типа, при этом сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом при лечении с помощью комбинации только базального инсулина и метформина, например, (а) при дозе, составляющей по меньшей мере 1,0 г метформина/сутки или по меньшей мере 1,5 г метформина/сутки в течение по меньшей мере 3 месяцев, и/или (b) при дозе, составляющей максимум 2,0 г метформина/сутки в течение по меньшей мере 3 месяцев или при дозе максимум 3,5 г метформина/сутки в течение по меньшей мере 3 месяцев.

Пациент с сахарным диабетом 2 типа, подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой субъекта, страдающего от сахарного диабета 2 типа, при этом сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (с).

С помощью лечения в соответствии с настоящим изобретением у пациента с сахарным диабетом 2 типа может быть достигнут должный контроль сахарного диабета 2 типа, который не контролируется должным образом с помощью определенного лечения, описанного в данном документе.

"Базальный инсулин", описанный в данном документе, включает инсулин гларгин, инсулин детемир и инсулин изофан (инсулин NPH). Базальный инсулин, в частности, выбран из инсулина гларгина, инсулина детемира и инсулина изофана (инсулина NPH).

В контексте данного документа выражения "подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением", "лечение в соответствии с настоящим изобретением" или "терапия в соответствии с настоящим изобретением" относятся к лечению пациента с сахарным диабетом 2 типа с помощью фармацевтической комбинации, содержащей:

- (i) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
- (ii) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
- (iii) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данном документе.

Дополнительным аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая комбинация для применения с целью предупреждения прибавления веса и/или для индуцирования потери веса у пациента с сахарным диабетом 2 типа, при этом указанная комбинация содержит:

- (i) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
- (ii) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
- (iii) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с этим аспектом сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (с).

Примеры настоящего изобретения показывают, что заявляемая комбинация может снижать вес тела у пациента с сахарным диабетом 2 типа, определенных в данном документе, при этом препарат сравнения (инсулин глулизин один раз в сутки или три раза в сутки) индуцирует значительное прибавление веса.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая комбинация для применения с целью снижения риска гипогликемии у пациента с сахарным диабетом 2 типа, при этом указанная комбинация содержит:

- (i) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
- (ii) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
- (iii) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с этим аспектом сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (с).

Примеры настоящего изобретения показывают, что подтвержденная гипогликемия была количественно и значимо ниже при применении заявляемой комбинации с учетом сравнительного лечения инсулином глулизином один раз в сутки или три раза в сутки.

Гипогликемия является крайне важным ограничивающим фактором при контроле гликемии при сахарном диабете как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде. Несмотря на постоянное улучшение контроля гликемии при сахарном диабете, данные популяционного масштаба указывают на то, что гипогликемия остается основной проблемой для людей с сахарным диабетом как 1 типа, так и 2 типа (American diabetes association, workgroup on hypoglycemia: Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 28(5), 2005, 1245-1249).

Комбинация настоящего изобретения может предупредить гипогликемию при введении пациентам с сахарным диабетом 2 типа, описанным в данном документе. "Предупреждение гипогликемии" включает уменьшение числа эпизодов гипогликемии и/или тяжести эпизодов гипогликемии. Комбинация, описанная в данном документе, пригодна для применения с целью предупреждения гипогликемии.

Согласно настоящему изобретению гипогликемия представляет собой состояние, при котором у пациента с сахарным диабетом 2 типа концентрация глюкозы в плазме крови составляет ниже 70 мг/дл (или ниже 3,9 ммоль/л), ниже 60 мг/дл (или ниже 3,3 ммоль/л), ниже 54 мг/дл (или ниже 3,0 ммоль/л), ниже 50 мг/дл, ниже 40 мг/дл или ниже 36 мг/дл.

Согласно настоящему изобретению "симптоматическая гипогликемия" или "эпизод симптоматической гипогликемии" представляет собой состояние, связанное с клиническим симптомом, обусловленным гипогликемией, при котором концентрация глюкозы в плазме крови может составлять ниже 70 мг/дл (или ниже 3,9 ммоль/л), ниже 60 мг/дл (или ниже 3,3 ммоль/л), ниже 54 мг/дл (или ниже 3,0 ммоль/л), ниже 50 мг/дл или ниже 40 мг/дл. Клиническим симптомом может быть, например, потливость, учащенное сердцебиение, чувство голода, беспокойство, тревога, утомляемость, раздражительность, головная боль, снижение концентрации, сонливость, нарушения психики, нарушения зрения, транзиторные сенсорные нарушения, транзиторные двигательные нарушения, спутанность сознания, судороги и кома. Согласно настоящему изобретению можно выбрать один или несколько клинических симптомов симптоматической гипогликемии, указанных в данном документе. Симптоматическая гипогликемия может быть связана с быстрой утилизацией после перорального введения углеводов. Эпизод симптоматической гипогликемии предпочтительно характеризуется концентрацией глюкозы в плазме крови, составляющей ниже 60 мг/дл (или ниже 3,3 ммоль/л).

Согласно настоящему изобретению "тяжелая симптоматическая гипогликемия" или "эпизод тяжелой симптоматической гипогликемии" представляет собой состояние с клиническим симптомом, указанное в данном документе, обусловленное гипогликемией, при котором концентрация глюкозы в плазме крови может составлять ниже 70 мг/дл (или ниже 3,9 ммоль/л), ниже 54 мг/дл (или ниже 3,0 ммоль/л) или ниже 36 мг/дл (или ниже 2,0 ммоль/л). Тяжелая симптоматическая гипогликемия может быть связана с острым неврологическим нарушением, обусловленным эпизодом гипогликемии. При тяжелой симптоматической гипогликемии пациент может нуждаться в помощи другого человека для активного введения углеводов, глюкагона или выполнения других реанимационных действий. Эти приступы могут быть связаны с уровнем нейрогликопении, достаточным, чтобы вызвать судорожный припадок, потерю сознания или кому. Измерение концентрации глюкозы в плазме крови может быть не доступно во время такого эпизода, но нормализация неврологического статуса, вызванная восстановлением нормальной концентрации глюкозы в плазме крови, считается достаточным доказательством того, что эпизод был вызван низкой концентрацией глюкозы в плазме крови. Эпизод тяжелой симптоматической гипогликемии предпочтительно характеризуется концентрацией глюкозы в плазме крови, составляющей ниже 36 мг/дл (или ниже 2,0 ммоль/л).

Определение тяжелой симптоматической гипогликемии может включать все приступы, когда неврологическое нарушение является достаточно тяжелым, чтобы препятствовать самостоятельному лечению, и которые тем самым, как считается, подвергают пациентов риску причинить вред своему здоровью или окружающим. Острое неврологическое нарушение может представлять собой по меньшей мере нарушение, выбранное из сонливости, нарушения психики, нарушения зрения, транзиторных сенсорных нарушений, транзиторных двигательных нарушений, спутанности сознания, судорог и комы. "Нуждается в помощи" означает, что пациент(ка) не может сам(а) оказать себе помощь. Помощь пациенту из доброты, когда помощь не требуется, не следует считать случаем, когда "нуждаются в помощи".

Тяжелая симптоматическая гипогликемия может быть связана с быстрой утилизацией после перорального введения углеводов, внутривенного введения глюкозы или/и глюкагона.

Согласно настоящему изобретению "документально подтвержденная симптоматическая гипогликемия" или "документально подтвержденный эпизод симптоматической гипогликемии" представляет собой эпизод, во время которого при типичных симптомах гипогликемии измеренная концентрация глюкозы в плазме крови составляет ≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/л) или меньше, или равняется 54 мг/дл ($\leq 3,0$ ммоль/л). Клиническими симптомами, которые, как считают, обусловлены приступами гипогликемии, являются, например, повышенная потливость, нервозность, астения/слабость, тремор, головокружение, повышенный аппетит, учащенное сердцебиение, головная боль, нарушение сна, спутанность сознания, судорожные припадки, потеря сознания, кома.

Согласно настоящему изобретению "асимптоматическая гипогликемия" или "эпизод асимптоматической гипогликемии" представляет собой эпизод, не сопровождающийся типичными симптомами гипогликемии, но при котором измеренная концентрация глюкозы в плазме крови меньше или равна 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) или меньше, или равна 54 мг/дл (3,0 ммоль/л).

Согласно настоящему изобретению "вероятная симптоматическая гипогликемия" или "вероятный эпизод симптоматической гипогликемии" представляет собой эпизод, во время которого при симптомах гипогликемии не проводят измерение концентрации глюкозы в плазме крови, но который был предположительно вызван концентрацией глюкозы в плазме крови, составляющей менее или равной 70 мг/дл (или менее или равной 3,9 ммоль/л) или меньше, или равной 54 мг/дл (или менее или равной 3,0 ммоль/л); при этом симптомы вылечены с помощью перорального введения углеводов без проведения теста для определения концентрации глюкозы в плазме крови.

Согласно настоящему изобретению "относительная гипогликемия" или "эпизод относительной гипогликемии" представляет собой эпизод, во время которого человек с сахарным диабетом сообщает о каких-либо типичных симптомах гипогликемии и интерпретирует симптомы как указывающие на гипогликемию, но при этом измеренная концентрация глюкозы в плазме крови составляет более 70 мг/дл (или более 3,9 ммоль/л).

Согласно настоящему изобретению гипогликемией может являться симптоматическая гипогликемия, тяжелая симптоматическая гипогликемия, документально подтвержденная симптоматическая гипогликемия, вероятная симптоматическая гипогликемия, относительная симптоматическая гипогликемия или бессимптомная гипогликемия. Предпочтительной является симптоматическая гипогликемия, более предпочтительно тяжелая симптоматическая гипогликемия.

"Снижение риска гипогликемии", используемое в данном документе, может включать уменьшение числа случаев гипогликемии. Число случаев гипогликемии на пациенто-год можно рассчитать для пациента следующим образом: $365,25 \times (\text{число приступов гипогликемии}) / (\text{число дней лечения})$ и суммировать по типу эпизода и группе лечения. "Снижение риска развития гипогликемии", используемое в данном документе, может дополнительно включать предупреждение гипогликемии у пациента, когда состав, описанный в данном документе, вводят пациенту с сахарным диабетом 2 типа, описанному в данном документе. "Снижение риска развития гипогликемии", используемое в данном документе, может дополнительно включать уменьшение числа эпизодов гипогликемии и/или тяжести эпизодов гипогликемии.

Пациент с сахарным диабетом 2 типа, страдающий от сахарного диабета 2 типа, который подлежит лечению в соответствии с настоящим изобретением, может иметь ожирение. Пациент может считаться имеющим ожирение, если его индекс массы тела составляет по меньшей мере 30 кг/м^2 . Согласно настоящему изобретению пациент с ожирением с сахарным диабетом 2 типа может иметь индекс массы тела, составляющий по меньшей мере 30 кг/м^2 . Пациент с ожирением с сахарным диабетом 2 типа может иметь вес тела, составляющий по меньшей мере 87 кг, по меньшей мере 88 кг, по меньшей мере 89 кг или по меньшей мере 90 кг. Пациент с сахарным диабетом 2 типа может иметь ожирение до начала терапии комбинацией в соответствии с настоящим изобретением.

Возраст пациента, подлежащего лечению, может составлять менее 50 лет. Возраст пациента также может составлять по меньшей мере 50 лет или находиться в диапазоне от 50 лет до 64 лет. Возраст пациента также может составлять по меньшей мере 65 лет или находиться в диапазоне от 65 лет до 74 лет. Возраст пациента также может составлять по меньшей мере 75 лет. Предпочтительно, чтобы возраст пациента был по меньшей мере 65 лет.

Пациент с сахарным диабетом 2 типа, подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением, может страдать от сахарного диабета 2 типа, не контролируемого должным образом монотерапией базальным инсулином или только базальным инсулином и одним-трем противодиабетическими средствами для перорального применения, выбранными из группы, состоящей только из метформина, сульфонилмочевины, ингибитора DPP-4 или глинида. В соответствии с данным контекстом, базальный инсулин, в частности, выбран из инсулина гларгина, инсулина детемира и инсулина изофана (инсулина NPH). Кроме того, сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (c).

Пациент с сахарным диабетом 2 типа, подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением, может иметь уровень глюкозы в плазме крови натощак, составляющий по меньшей мере 9 ммоль/л или по меньшей мере 9,5 ммоль/л, при лечении монотерапией базальным инсулином или только базальным инсулином и одним-трем противодиабетическими средствами для перорального применения, выбранными из группы, состоящей только из метформина, сульфонилмочевины, ингибитора DPP-4 или глинида. В частности, концентрация глюкозы в плазме крови натощак у пациента может составлять по меньшей мере 9 ммоль/л или по меньшей мере 9,5 ммоль/л до начала терапии комбинацией в соответствии с настоящим изобретением. В соответствии с данным контекстом, базальный инсулин, в частности, выбран из инсулина гларгина, инсулина детемира и инсулина изофана (инсулина NPH). Кроме того, сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (c).

До начала терапии комбинацией в соответствии с настоящим изобретением концентрация глюкозы в плазме крови натощак у пациента может находиться в диапазоне от 5,6 ммоль/л до 6,9 ммоль/л при лечении только соединением (b) и необязательно соединением (c). Данный диапазон считается нарушенной концентрацией глюкозы в плазме крови натощак.

До начала терапии комбинацией в соответствии с настоящим изобретением концентрация глюкозы в плазме крови натощак у пациента может составлять по меньшей мере 6,6 ммоль/л, по меньшей мере 6,7 ммоль/л, по меньшей мере 6,8 ммоль/л или по меньшей мере 6,9 ммоль/л при лечении только соединением (b) и необязательно соединением (c).

Пациент с сахарным диабетом 2 типа, подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением, может иметь значение HbA_{1c} , составляющее по меньшей мере 8,5% при лечении монотерапией базальным инсулином или только базальным инсулином и одним-трем противодиабетическими средствами для перорального применения, выбранными из группы, состоящей только из метформина, сульфонилмочевины, ингибитора DPP-4 или глинида. В частности, значение HbA_{1c} у пациента может составлять 8,5% до начала терапии комбинацией в соответствии с настоящим изобретением. В соответствии с данным контекстом, базальный инсулин, в частности, выбран из инсулина гларгина, инсулина детемира и инсулина изофана (инсулина NPH). Кроме того, сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (c).

До начала терапии комбинацией в соответствии с настоящим изобретением значение HbA_{1c} у пациента может составлять по меньшей мере 7,5% или по меньшей мере 7,8% при лечении только соединением (b) и необязательно соединением (c).

В частности, пациент, подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением, не получает сопутствующее лечение, состоящее по меньшей мере из одного из сульфонилмочевины, ингибитора DPP-4 и глинида.

В частности, пациенту, подлежащему лечению в соответствии с настоящим изобретением, поставлен диагноз диабета 2 типа по меньшей мере за 1 год или по меньшей мере за 2 года до начала терапии в соответствии с настоящим изобретением.

Введение комбинации в соответствии с настоящим изобретением может предусматривать следующие стадии:

(i) введение соединений (b) и (c) в течение по меньшей мере 4 недель и

(ii) продолжение лечения путем введения соединений (a), (b) и (c),

где количество соединения (b), подлежащего введению на стадиях (i) и/или (ii), корректируют (титруют) таким образом, что заранее определяемый уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле достигается или по меньшей мере приблизительно достигается. В частности, коррекцию (титрование) дозы соединения (b) выполняют на стадии (i).

На стадии (i) соединения (b) и (c) фармацевтической комбинации по настоящему изобретению можно вводить в течение по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 12 недель или по меньшей мере 16 недель. Предпочтительно стадия (i) предусматривает введение соединений (b) и (c) в течение по меньшей мере 12 недель.

Стадию (i) можно осуществлять в течение максимум приблизительно 8 недель, максимум приблизительно 12 недель, максимум приблизительно 16 недель, максимум приблизительно 20 недель или максимум приблизительно 24 недель. Предпочтительная продолжительность стадии (i) составляет приблизительно 12 недель.

Стадию (i) можно осуществлять при условии, что соединение (a) не вводят. Как показано на примере настоящего изобретения, лечение комбинацией инсулина гларгина, ликсисенатида и необязательно метформина может нормализовать концентрацию глюкозы в плазме крови натощак, значение HbA_{1c} , вес тела и риск гипогликемии в случае, если лечение начинается с введения только инсулина гларгина и необязательно метформина. С помощью этого протокола лечения дозу инсулина гларгина можно снизить.

В фармацевтической композиции по настоящему изобретению количество соединения (b), подлежащего введению на стадиях (i) и/или (ii), корректируется таким образом, что заранее определяемый уровень глюкозы в плазме крови натощак и/или заранее определяемый самоконтролируемый уровень глюкозы в плазме крови достигается или по меньшей мере приблизительно достигается. Количество соединения (b), подлежащего введению на стадиях (i) и/или (ii), можно корректировать на основе суточных измерений концентрации глюкозы в плазме крови. В частности, количество соединения (b), подлежащего введению на стадиях (i) и/или (ii), можно корректировать таким образом, что

(I) уровень глюкозы в плазме крови натощак и/или уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле, составляющий от приблизительно 4,4 ммоль/л до приблизительно 5,6 ммоль/л, и/или

(II) уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле (SMPG), составляющий приблизительно 7,8 ммоль/л (или приблизительно 140 мг/дл) или меньше, достигается или по меньшей мере приблизительно достигается.

"Концентрация глюкозы в плазме крови при самоконтроле (SMPG)", используемая в данном документе, может представлять собой "концентрацию глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 4 моментам времени" или "концентрацию глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени". Значения концентрации глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 4 моментам времени и 7 моментам времени представляют собой, в частности, средние значения концентрации глюкозы в плазме крови натощак и после приема пищи.

"Концентрация глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 4 моментам времени", в частности, относится к измерению уровня глюкозы в плазме крови четыре раза в сутки и расчета на этом основании среднего значения концентрации глюкозы в плазме крови.

В частности, измерения концентрации глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 4 моментам времени выполняют до завтрака, после завтрака, до ужина и после ужина.

"Концентрация глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени", в частности, относится к измерению уровня глюкозы в плазме крови семь раз в сутки и расчета на этом основании среднего значения концентрации глюкозы в плазме крови. В частности, измерения концентрации глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени выполняют до завтрака, после завтрака, до обеда, после обеда, до ужина, после ужина и перед сном.

"Концентрацию глюкозы в плазме крови при самоконтроле (SMPG)", используемую в данном документе, пациент измеряет до завтрака, в частности до инъекции инсулина гларгина и/или ликсисенатида и необязательного приема метформина.

Согласно настоящему изобретению у значение HbA_{1c} пациента с сахарным диабетом 2 типа может находиться в диапазоне от 7 до 10%. В частности, у пациента с сахарным диабетом 2 типа, подлежащего лечению, значение HbA_{1c} может составлять по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 7,5%, по меньшей мере приблизительно 7,8%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 8,5% или по меньшей мере приблизительно 9%. Эти значения превышают нормогликемические значения, свидетельствуя о том, что сахарный диабет 2 типа не контролируется достаточным образом при лечении противодиабетическим средством, описанным в данном документе.

У пациента с сахарным диабетом 2 типа, подлежащего лечению в соответствии с настоящим изобретением, концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи может составлять по меньшей мере 11,1 ммоль/л, по меньшей мере 12 ммоль/л, по меньшей мере 13 ммоль/л, по меньшей мере 13,5 ммоль/л или по меньшей мере 14 ммоль/л. Эти концентрации глюкозы в плазме крови превышают нормогликемические концентрации, свидетельствуя о том, что сахарный диабет 2 типа не контролируется достаточным образом при лечении противодиабетическим средством, описанным в данном документе.

"После приема пищи" представляет собой термин, который хорошо известен специалисту в области диабетологии. Термин "после приема пищи" описывает, в частности, фазу после потребления пищи и/или воздействия глюкозы в экспериментальных условиях. У здорового человека данная фаза характеризуется повышением и последующим снижением концентрации глюкозы в крови. Фаза после приема пищи, как правило, заканчивается в пределах 2 часов после приема пищи и/или воздействия глюкозы (концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи).

Определение уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи хорошо известно (см., например, *Crapo et al., Diabetes, 1977, 26(12):1178-1183*).

У пациента с сахарным диабетом 2 типа, подлежащего лечению в соответствии с настоящим изобретением, концентрация глюкозы в плазме крови натощак может составлять по меньшей мере 8 ммоль/л, по меньшей мере 8,5 ммоль/л, по меньшей мере 9 ммоль/л или по меньшей мере 9,5 ммоль/л. Эти концентрации глюкозы в плазме крови превышают нормогликемические концентрации, свидетельствуя о том, что сахарный диабет 2 типа не контролируется достаточным образом при лечении противодиабетическим средством, описанным в данном документе.

Согласно настоящему изобретению метформин можно вводить согласно общеизвестным протоколам введения метформина в соответствии с условиями регистрационного удостоверения. Например, метформин можно вводить один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В частности, дозу метформина, применяемую до начала терапии, раскрытой в данном документе, продолжают вводить в комбинации с (а) ликсисенатидом и/или его фармацевтически приемлемой солью, и (b) инсулином гларгином и/или его фармацевтически приемлемой солью, раскрытыми в данном документе.

Согласно настоящему изобретению метформин можно вводить перорально. Специалисту в данной области техники известны составы метформина, подходящие для лечения сахарного диабета 2 типа путем перорального введения. Метформин можно вводить нуждающемуся в этом пациенту с сахарным диабетом 2 типа в количестве, достаточном для индуцирования терапевтического эффекта. Метформин можно вводить в дозе по меньшей мере 1,0 г/сутки или по меньшей мере 1,5 г/сутки. Метформин можно вводить в дозе, составляющей максимум 2,0 г/сутки или максимум 3,5 г/сутки. Суточную дозу метформина можно разделять на две или три отдельные дозы. Для перорального введения метформин может быть составлен в твердой лекарственной форме, такой как таблетка или пилюля. Метформин может быть составлен с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными средствами и/или вспомогательными веществами.

Согласно настоящему изобретению ликсисенатид и/или фармацевтически приемлемую соль можно вводить в качестве дополнительной терапии к введению инсулина гларгина и необязательно метформина.

Согласно настоящему изобретению термины "дополнение", "дополнительное лечение" и "дополнительная терапия" относятся к лечению в соответствии с настоящим изобретением с помощью инсулина гларгина и ликсисенатида и необязательно метформина. Каждое из метформина, инсулина гларгина и/или ликсисенатида можно вводить в виде дозировки один раз в сутки. Метформин, инсулин гларгин и ликсисенатид можно вводить с помощью разных путей введения. Метформин можно вводить перорально, а ликсисенатид и инсулин гларгин можно вводить парентерально.

В частности, выражения "дополнение", "дополнительное лечение" и "дополнительная терапия" означают, что дозу метформина, вводимую до начала лечения в соответствии с настоящим изобретением, раскрытым в данном документе, продолжают вводить с целью лечения по настоящему изобретению.

Согласно настоящему изобретению ликсисенатид включает его фармацевтически приемлемые соли. Специалисту в данной области техники известны подходящие фармацевтически приемлемые соли ликсисенатида. Предпочтительная фармацевтически приемлемая соль ликсисенатида, используемая в настоящем изобретении, представляет собой ацетатную соль ликсисенатида.

Согласно настоящему изобретению ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить нуждающемуся в этом пациенту с сахарным диабетом 2 типа в количестве, достаточном

для индуцирования терапевтического эффекта.

Согласно настоящему изобретению ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными средствами и/или вспомогательными веществами.

Ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить парентерально, например путем инъекции (такой как внутримышечная или подкожная инъекция). Известны подходящие инъекционные устройства, например так называемые "шприц-ручки", содержащие картридж, содержащий активный ингредиент, и инъекционную иглу. Ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в подходящем количестве, например в количестве в диапазоне от 10 мкг до 20 мкг на дозу.

Согласно настоящему изобретению ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в суточной дозе в диапазоне от 10 мкг до 20 мкг. Ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить путем одной инъекции в сутки. Ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить за приблизительно 30 мин до завтрака.

Согласно настоящему изобретению ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемая соль могут быть представлены в виде жидкой композиции, которая предпочтительно представляет собой водный состав. Предпочтительно, чтобы жидкая композиция подходила для парентерального введения, в частности для инъекции. Специалисту в данной области техники известны такие жидкие композиции ликсисенатида. Жидкая композиция по настоящему изобретению может иметь кислое или физиологическое значение pH. Кислое значение pH предпочтительно находится в диапазоне pH 1-6,8, pH 3,5-6,8 или pH 3,5-5. Физиологическое значение pH предпочтительно находится в диапазоне pH 2,5-8,5, pH 4,0-8,5 или pH 6,0-8,5. Значение pH можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемой разбавленной кислоты (как правило, HCl) или фармацевтически приемлемого разбавленного основания (как правило, NaOH).

Жидкая композиция, содержащая ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль, может содержать подходящий консервант. Подходящий консервант может быть выбран из фенола, м-крезола, бензилового спирта и сложного эфира пара-гидроксibenзойной кислоты. Предпочтительным консервантом является м-крезол.

Жидкая композиция, содержащая ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль, может содержать средство, регулирующее тоничность. Подходящее средство, регулирующее тоничность, может быть выбрано из глицерина, лактозы, сорбита, маннита, глюкозы, NaCl, соединений, содержащих кальций или магний, таких как CaCl₂. Концентрация глицерина, лактозы, сорбита, маннита и глюкозы может находиться в диапазоне 100-250 мМ. Концентрация NaCl может составлять до 150 мМ. Предпочтительным средством, регулирующим тоничность, является глицерин.

Жидкая композиция, содержащая ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль, может содержать метионин в концентрации от 0,5 мкг/мл до 20 мкг/мл, предпочтительно от 1 мкг/мл до 5 мкг/мл. Предпочтительно жидкая композиция содержит L-метионин.

Согласно настоящему изобретению инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемая соль могут быть представлены в виде жидкой композиции, которая предпочтительно представляет собой водный состав. Предпочтительно, чтобы жидкая композиция подходила для парентерального введения, в частности для инъекции. Специалисту в данной области техники известны такие жидкие композиции инсулина гларгина.

В фармацевтический состав, содержащий инсулин гларгин, могут быть добавлены поверхностно-активные вещества, например, в числе прочего, неионогенные поверхностно-активные вещества. В частности, предпочтительными являются стандартные с фармацевтической точки зрения поверхностно-активные вещества, такие как, например, неполные эфиры и сложные эфиры жирных кислот и эфиры многоатомных спиртов, таких как глицерин, сорбит и т.п. (Span®, Tween®, в частности Tween® 20 и Tween® 80, Mupj®, Brij®), Cremophor® или полоксамеры. Поверхностно-активные вещества присутствуют в фармацевтической композиции в концентрации 5-200 мкг/мл, предпочтительно 5-120 мкг/мл и особенно предпочтительно 20-75 мкг/мл.

Состав, содержащий инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль, может дополнительно содержать консерванты (например фенол, м-крезол, п-крезол, парабены), изотонические средства (например маннит, сорбит, лактозу, декстрозу, трегалозу, хлорид натрия, глицерин), буферные вещества, соли, кислоты и щелочи, а также дополнительные наполнители. Эти вещества в каждом случае могут присутствовать отдельно или, альтернативно, в виде смесей.

Глицерин, декстроза, лактоза, сорбит и маннит могут присутствовать в фармацевтическом составе, содержащем инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль, в концентрации 100-250 мМ, NaCl - в концентрации до 150 мМ. Буферные вещества, такие как, например, фосфатный, ацетатный, цитратный, аргининовый, глицилглициновый или TRIS (т. е. 2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиоловый) буфер и соответствующие соли, могут присутствовать в концентрации 5-250 мМ, предпочтительно 10-100 мМ. Дополнительными наполнителями могут быть, помимо прочего, соли или аргинин.

Концентрация цинка в составе, содержащем инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль, находится в диапазоне концентрации, которая достигается за счет присутствия 0-1000 мкг/мл, предпочтительно 20-400 мкг/мл цинка, наиболее предпочтительно 90 мкг/мл. Однако цинк может присутствовать в форме хлорида цинка, но соль не ограничена хлоридом цинка.

В фармацевтическом составе, содержащем инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль, глицерин и/или маннит могут присутствовать в концентрации 100-250 ммоль/л, и/или NaCl предпочтительно присутствует в концентрации до 150 ммоль/л.

В фармацевтическом составе, содержащем инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль, буферное вещество может присутствовать в концентрации 5-250 ммоль/л.

Инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемая соль могут присутствовать в фармацевтическом составе в концентрации, 60-6000 нмоль/мл, предпочтительно 240-3000 нмоль/мл.

Значение pH состава, содержащего инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль, может находиться в диапазоне pH 1-6,8, предпочтительно pH 3,5-6,8, более предпочтительно pH 3,5-4,5, даже более предпочтительно pH 4,0-4,5.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение комбинации, содержащей:

- (a) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
- (b) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
- (c) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль, для получения лекарственного препарата для гликемического контроля у больных с сахарным диабетом 2 типа, где сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (c). В соответствии с этим аспектом пациент может представлять собой пациента, определенного в данном документе.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение комбинации, содержащей:

- (a) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
 - (b) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
 - (c) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль,
- для получения лекарственного препарата для нормализации значения HbA_{1c} , уровня глюкозы в плазме крови натощак и/или уровня глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи у больных с сахарным диабетом 2 типа, где сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (c). В соответствии с этим аспектом пациент может представлять собой пациента, определенного в данном документе.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение комбинации, содержащей:

- (a) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
 - (b) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
 - (c) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль,
- для получения лекарственного препарата для предупреждения прибавления веса и/или индуцирования потери веса у больных с сахарным диабетом 2 типа, где сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (c). В соответствии с этим аспектом пациент может представлять собой пациента, определенного в данном документе.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение комбинации, содержащей:

- (a) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
 - (b) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
 - (c) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль,
- для получения лекарственного препарата для снижения риска гипогликемии у больных с сахарным диабетом 2 типа, где сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (c). В соответствии с этим аспектом пациент может представлять собой пациента, определенного в данном документе.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа, при этом указанный способ предусматривает введение комбинации, содержащей:

- (a) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
 - (b) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
 - (c) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль,
- где сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (c). В соответствии с этим аспектом пациент может представлять собой пациента, определенного в данном документе.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ нормализации значения HbA_{1c} , уровня глюкозы в плазме крови натощак и/или уровня глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи у пациента с сахарным диабетом 2 типа, при этом указанный способ предусматривает введение комбинации, содержащей:

- (a) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,

(b) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
 (с) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль,
 где сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (с). В соответствии с этим аспектом пациент может представлять собой пациента, определенного в данном документе.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ предупреждения прибавления веса и/или индуцирования потери веса у пациента с сахарным диабетом 2 типа, при этом указанный способ предусматривает введение комбинации, содержащей:

(a) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
 (b) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
 (с) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль,
 где сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (с). В соответствии с этим аспектом пациент может представлять собой пациента, определенного в данном документе.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ снижения риска гипогликемии у пациента с сахарным диабетом 2 типа, при этом указанный способ предусматривает введение комбинации, содержащей:

(a) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
 (b) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
 (с) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль,
 где сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, предпочтительно не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (с). В соответствии с этим аспектом пациент может представлять собой пациента, определенного в данном документе.

Объект настоящей заявки описывается следующими пунктами.

1. Фармацевтическая комбинация для применения с целью гликемического контроля, для применения с целью снижения значения HbA_{1c} , уровня глюкозы в плазме крови натощак и/или уровня глюкозы через 2 ч после приема пищи, для применения с целью предупреждения прибавления веса и/или для индуцирования потери веса, для применения с целью снижения риска гипогликемии у пациента с сахарным диабетом 2 типа, при этом указанная комбинация содержит:

(i) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль,
 (ii) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемую соль и
 (iii) необязательно метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Фармацевтическая комбинация для применения по п.1, где сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (с).

3. Фармацевтическая комбинация для применения по п.1 или п.2, где пациент, подлежащий лечению, имеет ожирение.

4. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из предыдущих пунктов, где индекс массы тела пациента, подлежащего лечению, составляет по меньшей мере 30 кг/м^2 .

5. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из предыдущих пунктов, где возраст пациента, подлежащего лечению, составляет по меньшей мере 65 лет.

6. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из предыдущих пунктов, где перед началом терапии комбинацией по п.1 уровень глюкозы в плазме крови натощак у пациента составляет по меньшей мере 9 ммоль/л при лечении монотерапией базальным инсулином или только базальным инсулином и одним-трем противодиабетическими средствами для перорального применения, выбранными из группы, состоящей только из метформина, сульфонилмочевины, ингибитора DPP-4 или глинида.

7. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из предыдущих пунктов, где перед началом терапии комбинацией по п.1 концентрация глюкозы в плазме крови натощак у пациента находится в диапазоне 5,6-6,9 ммоль/л, или концентрация глюкозы в плазме крови натощак у пациента составляет по меньшей мере 6,6 ммоль/л при лечении только соединением (b) и необязательно соединением (с).

8. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из предыдущих пунктов, где перед началом терапии комбинацией по п.1 значение HbA_{1c} у пациента составляет по меньшей мере 8,5% при лечении монотерапией базальным инсулином или только базальным инсулином и одним-трем противодиабетическими средствами для перорального применения, выбранными из группы, состоящей только из метформина, сульфонилмочевины, ингибитора DPP-4 или глинида.

9. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из предыдущих пунктов, где перед началом терапии комбинацией по п.1 значение HbA_{1c} у пациента составляет по меньшей мере 7,5% при лечении только соединением (b) и необязательно соединением (с).

10. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп.6-9, где базальный инсулин выбран из инсулина гларгина, инсулина детемира и инсулина изофана (инсулина NPH).

11. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из предыдущих пунктов, где пациент не получает сопутствующего лечения по меньшей мере одним из сульфонилмочевины, ингибитора

DPP-4 и глинида.

12. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из предыдущих пунктов, где пациенту, подлежащему лечению, поставлен диагноз сахарного диабета 2 типа по меньшей мере за 1 год или по меньшей мере за 2 года до начала терапии соединениями (a), (b) и необязательно (c).

13. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из предыдущих пунктов, где введение комбинации предусматривает следующие стадии:

(i) введение соединений (b) и (c) в течение по меньшей мере 4 недель и

(ii) продолжение лечения путем введения соединений (a), (b) и (c),

где количество соединения (b), подлежащего введению на стадии (i), корректируется таким образом, что заранее определяемый уровень глюкозы в плазме крови натощак и/или заранее определяемый уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле достигается или по меньшей мере приблизительно достигается.

14. Фармацевтическая комбинация для применения по п.13, где количество соединения (b), подлежащего введению на стадии (i), корректируется таким образом, что

(I) уровень глюкозы в плазме крови натощак и/или уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле, составляющий от приблизительно 4,4 ммоль/л до приблизительно 5,6 ммоль/л, и/или

(II) уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле (SMPG), составляющий приблизительно 7,8 ммоль/л (или приблизительно 140 мг/дл) или меньше, достигается или по меньшей мере приблизительно достигается.

15. Фармацевтическая комбинация для применения по п.14, где уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле в (II) представляет собой уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 4 моментам времени или уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени.

16. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из предыдущих пунктов, где ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемая соль получены для парентерального введения.

17. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из предыдущих пунктов, где ликсисенатид и/или его фармацевтическую соль получены для введения в суточной дозе, выбранной из диапазона от 10 мкг до 20 мкг.

18. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из предыдущих пунктов, где инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемая соль получены для парентерального введения.

19. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из предыдущих пунктов, где метформин и/или его фармацевтически приемлемая соль получены для перорального введения.

20. Способ нормализации гликемического контроля, снижения значения HbA_{1c} и/или уровня глюкозы в плазме крови натощак, применения с целью предупреждения прибавления веса и/или индуцирования потери веса, применения с целью снижения риска гипогликемии, при этом указанный способ предусматривает введение комбинации по любому из пп.1-18 нуждающемуся в этом субъекту.

21. Способ по п.20, где сахарный диабет 2 типа, подлежащий лечению, не контролируется должным образом только соединением (b) и необязательно соединением (c).

22. Способ по п.20 или п.21, где субъектом является субъект, определенный в любом из пп.2-15.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и фигурами.

Описание фигур

Фиг. 1. График среднего изменения значения HbA_{1c} (%) от начального момента времени при визите - популяция mITT.

Фиг. 2. График среднего изменения веса тела (кг) от начального момента времени при визите - популяция mITT.

Фиг. 3. График среднего значения суточной дозы инсулина гларгина (ЕД) при визите - популяция mITT.

Фиг. 4. График среднего значения суточной дозы инсулина гларгина (ЕД) при визите - популяция mITT.

Фиг. 5. График среднего значения общей дозы инсулина (ЕД) при визите - популяция mITT.

Фиг. 6. Графическое изображение плана исследования.

¹ Инсулин гларгин необходимо вводить подкожно один раз в сутки во время ужина или завтрака (согласно предпочтениям пациента/исследователей). Время инъекции (ужин или завтрак) должно быть фиксированным при V2 и оставаться неизменным в течение всего исследования.

² Инъекцию ликсисенатида необходимо выполнять за 30-60 мин до ужина или завтрака (приема пищи, связанного с наибольшим медианным значением PPG через 2 ч после приема пищи при самоконтроле в течение 3 различных дней). Прием пищи, используемый для введения дозы ликсисенатида, должен оставаться неизменным в течение 26-недельного периода лечения.

³ Инъекцию инсулина глулизина необходимо выполнять за 0-15 мин до ужина или завтрака (приема пищи, связанного с наибольшим медианным значением PPG через 2 ч после приема пищи при самоконтроле в течение 3 различных дней). Прием пищи, используемый для введения дозы инсулина глулизина, должен оставаться неизменным в течение 26-недельного периода лечения.

⁴ Инъекция инсулина глулизина до завтрака, обеда и ужина.

Пример 1.

Рандомизированное, открытое, контролируемое по активному препарату, с 3 группами лечения, параллельно-групповое, 26-недельное исследование с целью сравнения эффективности и безопасности ликсисенатида с инсулином глулизинем один раз в сутки и инсулином глулизинем три раза в сутки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, недостаточно контролируемым инсулином гларгином с метформином или без него

1. Сокращения.

AE: Нежелательное явление.

ANCOVA: Ковариационный анализ.

BMI: Индекс массы тела.

CI: Доверительный интервал.

CMH: Критерий Кохрана-Мантеля-Гензеля.

ЭКГ: Электрокардиограмма.

FPG: Глюкоза в плазме крови натощак.

GLP-1: Глюкагоноподобный пептид-1.

IMP: Исследуемый лекарственный препарат.

LOCF: Перенос данных последнего наблюдения вперед.

LS: Метод наименьших квадратов

mITT: Модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения.

PG: Уровень глюкозы в плазме крови.

PT: Предпочтительный термин.

QD: Ежедневно (один раз в сутки)

SAE: Серьезное нежелательное явление.

SMPG: Уровень глюкозы в плазме крови при самостоятельном измерении.

SOC: Системно-органный класс.

TEAE: Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения.

TID: Трижды в сутки (три раза в сутки).

2. Общее описание исследования.

Название исследования Рандомизированное, открытое, контролируемое по активному препарату, с 3 группами лечения, параллельно-групповое, 26-недельное исследование с целью сравнения эффективности и безопасности ликсисенатида с инсулином глулизинем один раз в сутки и инсулином глулизинем три раза в сутки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, недостаточно контролируемым инсулином гларгином с метформином или без него.
Исследовательский (ие) центр (ы): Мультицентровое исследование (199 центров в 18 странах)
Публикации (ссылки): н.д.
Графическое изображение плана исследования: Фигура 6
фаза разработки: фаза 3
Цели Первичная цель Показать у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не контролируемым должным образом инсулином гларгином $\pm$ метформином: по сравнению с инсулином глулизинем один раз в сутки (QD) не меньшую эффективность в отношении снижения HbA1c на неделе 26; по сравнению с инсулином глулизинем три раза в сутки (TID) не меньшую эффективность в отношении снижения HbA1c <u>или</u> более высокую эффективность ликсисенатида в отношении изменения веса тела на неделе 26.
Методология: открытое, рандомизированное 1:1:1, контролируемое по активному препарату в 3 параллельных группах (инсулин гларгин $\pm$ метформин+ликсисенатид или инсулин глулизин QD или инсулин глулизин TID) исследование, стратифицированное по стратам значения HbA1c во время V7 (неделя -1) (<8%, $\geq$8%) и применения метформина (да, нет).
Число пациентов: Запланировано: 855 Рандомизировано: 894 Получали лечение: 893 Оценивали Эффективность 890 Безопасность 893
Диагноз и критерии включения. Критерии включения: Взрослые пациенты с сахарным диабетом 2 типа, диагноз которым поставлен по меньшей мере 1 год назад, получавшие лечение базальным инсулином в течение по меньшей мере 6 месяцев до скринингового визита и находящиеся на стабильной схеме базального инсулина в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга. Пациентов можно было лечить только базальным инсулином или в комбинации с 1-3 противодиабетическими средствами для перорального применения (OAD), которыми могли быть: метформин ($\geq 1,5$ г/сутки или максимально переносимая доза), сульфонилмочевина (SU), ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), глинид. Ключевые критерии не включения при скрининге: значение HbA1c <7,5% или >10,0% для пациентов, получавших лечение только базальным инсулином или в комбинации только с метформином; значение HbA1c <7,0% и >10,0% для пациентов, получавших лечение базальным инсулином и комбинацией OAD, которая включала SU и/или ингибитор DPP-4 и/или глинид. Ключевые критерии не включения для рандомизации: значение HbA1c <7,0% или >9,0%; средний уровень SMPG натощак >140 мг/дл (7,8 ммоль/л).
Средства для лечения в исследовании Исследуемые лекарственные препараты (ИМР) Ликсисенатид и инсулин глулизин Состав: Ликсисенатид поставляли в виде стерильного водного раствора для подкожных (п/к) инъекций в стеклянном картридже на 3 мл, содержащем 300 мкг активного компонента (т.е., 100 мкг/мл), глицерин, тригидрат ацетата натрия, метионин, метакрезол, HCL/NaOH и воду для инъекций.

Инсулин глужизин поставляли в виде Apidra® SoloSTAR®.

Путь введения: Ликсисенатид вводили подкожно с помощью устройства для самоинъекции Delta 14.

Инсулин глужизин вводили подкожно с помощью одноразового устройства для самоинъекции SoloSTAR®.

Режим дозирования:

Ликсисенатид

Лечение ликсисенатидом начинали с инъекций QD по 10 мкг в течение 2 недель, и затем продолжали с поддержанием дозы 20 мкг QD до конца периода лечения включительно. Если целевая поддерживающая доза 20 мкг не являлась переносимой, то дозу ликсисенатида могли снижать до 10 мкг. Ликсисенатид вводили до завтрака или до ужина и режим оставляли неизменным в течение всего 26-недельного периода лечения.

Инсулин глужизин один раз в сутки (режим Basal Plus)

Начальная доза составляла 3-5 ЕД. Затем дозу инсулина глужизина титровали с получением значения SMPG, соответствующего значению перед сном (при введении во время ужина) или перед обедом (при введении во время завтрака) >100 мг/дл (5,6 ммоль/л) и ≤ 140 мг/дл (7,8 ммоль/л), при этом избегали гипогликемии. Инсулин глужизин QD вводили до завтрака или до ужина и режим оставляли неизменным в течение всего 26-недельного периода лечения.

Инсулин глужизин три раза в сутки (режим Basal Bolus)

Начальная доза для каждого приема пищи составляла 3-5 ЕД. Затем дозу инсулина глужизина титровали с получением значения SMPG, соответствующего значению перед следующим приемом пищи (перед обедом или перед ужином) или перед сном (для инъекции, выполняемой до ужина) >100 мг/дл (5,6 ммоль/л) и ≤ 140 мг/дл (7,8 ммоль/л), при этом избегали гипогликемии.

Условие прекращения исследования:

В случае, если значение HbA1c составляло более 8,5% на 12 неделе или позднее, соответствующие коррективные меры (включая соответствующее титрование дозы инсулина гларгина и/или инсулина глужизина) были неэффективными и повторное значение HbA1c через 4 недели оставалось более 8,5%, то выполняли оценку, запланированную во время визита 19 (визит для выполнения конечной оценки во время лечения) и во время визита последующего наблюдения после лечения, пациенту прекращали введение IMP и исключали из исследования.

Неисследуемый лекарственный препарат (неисследуемые лекарственные препараты) (фоновая терапия):

Инсулин гларгин (Lantus®)

Инсулин гларгин поставляли в виде Lantus® SoloSTAR®, лечение начинали во время V2 (для тех пациентов, которые еще не получали инсулин гларгин) и препарат вводили подкожно с помощью одноразового устройства для самоинъекции SoloSTAR®.

Метформин

Если пациенты принимали метформин, то его необходимо было вводить в стабильной дозе не менее 1,5 г/день или максимальной переносимой дозе в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга. В течение исследования его продолжали вводить в стабильной дозе.

Сульфонилмочевина, ингибиторы DPP-4 и глиниды прекращали вводить в начале вводного периода (визит 2).

Инсулин гларгин вводили подкожно один раз в сутки во время завтрака или ужина согласно предпочтениям пациентов/исследователей. Время инъекции оставалось неизменным в течение всего периода исследования.

Дозу инсулина гларгина титровали с достижением гликемических целей [SMPG натощак в диапазоне 80-100 мг/дл (4,4-5,6 ммоль/л) без рекуррентной или тяжелой гипогликемии за исключением 4 недель после рандомизации, когда необходимо поддерживать стабильную дозу]. Дозы можно было снижать или

изменять в любое время в случае рекуррентной или тяжелой гипогликемии. Если значение HbA1c во время визита V7 (неделя -1) составляло $\geq 7\%$, но $\leq 8,0\%$, то дозу инсулина гларгина снижали с целью предупреждения гипогликемии при начале лечения IMP (ликсисенатидом или инсулином глутулизином).
Продолжительность лечения: 26 недель Продолжительность наблюдения: Максимальная продолжительность составляла примерно 40 недель.
Критерии оценки Первичные конечные точки эффективности: Первичный анализ эффективности был основан на двух сопервичных конечных точках: Изменение значения HbA1c от начального момента времени до недели 26 (ликсисенатид по отношению к каждому режиму лечения инсулином глутулизином); Изменение веса тела от начального момента времени до недели 26 (ликсисенатид по отношению к инсулину глутулину TID). Вторичные конечные точки эффективности включали: Изменение веса тела от начального момента времени до недели 26 (ликсисенатид по отношению к инсулину глутулину QD); Измерения уровня глюкозы в плазме крови натощак (FPG) от начального момента времени до недели 26; Изменение дозы инсулина гларгина от начального момента времени до недели 26; Доза инсулина глутулизина и общая доза инсулина на неделе 26. Конечные точки безопасности Нежелательные явления, серьезные нежелательные явления, основные показатели состояния организма. Подтвержденная (PG <60 мг/дл) симптоматическая гипогликемия, тяжелая гипогликемия (процент субъектов по меньшей мере с одним эпизодом, количество явлений на пациенто-год).
Статистические методы Первичный анализ: Первичный анализ был основан на сопервичной конечной точке: 1 Не меньшая эффективность ликсисенатида по сравнению с инсулином глутулизином QD в отношении измерения значения HbA1c от начального момента времени до недели 26, 2a Не меньшая эффективность ликсисенатида по сравнению с инсулином глутулизином TID в отношении измерения значения HbA1c от начального момента времени до недели 26, 2a Более высокая эффективность ликсисенатида по сравнению с инсулином глутулизином TID в отношении измерения веса тела от начального момента времени до недели 26. Исследование считали положительным, если достигали 1 и 2 (по меньшей мере одно из 2a или 2b). В целом, для сопервичной конечной точки статистическую оценку выполняли при $\alpha=0,025$ (1-сторонний). 1 и 2 (или 2a и 2b) оценивали при $\alpha=0,025$ (1-сторонний), а 1 и 2a оценивали при пределе не меньшей эффективности для значения HbA1c, составляющего 0,4%. Для сопервичной конечной точки 1 не меньшую эффективность оценивали с помощью верхней границы 2-стороннего 95% CI. Если верхняя граница 95% CI была менее 0,4%, то достигали не меньшую эффективность ликсисенатида по отношению к инсулину глутулину QD. Для сопервичной конечной точки 2 (2a и 2b), использовали процедуру Хотберга для этих 2 сравнений при $\alpha=0,025$ (1-сторонний) с целью контроля ошибки 1 типа: Если не меньшую эффективность ликсисенатида по сравнению с глутулизином TID в отношении значения HbA1c и более высокую эффективность ликсисенетида по сравнению с инсулином глутулизином TID в отношении веса

тела достигали при $\alpha=0,025$ (1-сторонний), то конечную точку 2 достигали при $\alpha=0,025$ (1-сторонний); Если достигали только одного из них, то достигнутое необходимо было проверять при $\alpha=0,0125$ (1-сторонний). Не меньшую эффективность в отношении значения HbA1c оценивали с помощью верхней границы 2-стороннего 95% CI (или 97,5% CI). Если верхняя граница 95% CI (или 97,5% CI) в отношении значения HbA1c была менее 0,4%, то не меньшую эффективность ликсисенатида по сравнению с инсулином глутлизин T1D в отношении HbA1c достигали при 1-стороннем $\alpha=0,025$ (или $\alpha=0,0125$). Более высокую эффективность в отношении веса тела оценивали с помощью сравнения р-значения с 1-сторонним $\alpha=0,025$ (или $\alpha=0,0125$).

Первичные конечные точки анализировали с помощью модели ковариационного анализа (ANCOVA) с лечением (ликсисенатид, инсулин глутлизин QD и инсулин глутлизин T1D), стратами значения HbA1c во время V7 (неделя -1) (<8%, ≥8%), рандомизационными стратами применения метформина (да, нет) и страны в качестве фиксированных эффектов и применения соответствующего начального значения в качестве ковариаты. Оценивали разницу между ликсисенатидом и инсулином глутлизин QD и соответствующий двусторонний 95% доверительный интервал. Аналогично, оценивали разницу между ликсисенатидом и инсулином глутлизин T1D и соответствующий 2-сторонний 95% доверительный интервал (или 97,5% доверительный интервал, если 2a или 2b не были достигнуты) в отношении HbA1c и веса тела.

Анализ вторичных конечных точек

Все непрерывные вторичные конечные точки эффективности (кроме доз инсулина глутлизина и суммарных суточных доз инсулина) анализировали с помощью той же самой модели ANCOVA, описанной для первичной конечной точки. Оценивали различия между группами лечения и доверительные интервалы. Дозы инсулина глутлизина и суммарные суточные дозы инсулина обобщали в зависимости от группы лечения.

Все категориальные параметры эффективности анализировали с помощью метода Кохрана-Мантеля-Гензеля (CMH), стратифицированного по стратам значения HbA1c во время V7 (неделя -1) (<8%, ≥8%) и рандомизационными стратами применения метформина (да, нет). Отсутствующие значения конечных точек эффективности, в том числе первичных конечных точек рассчитывали с помощью метода LOCF.

Анализ безопасности

Анализ безопасности в течение 26-недельного открытого периода лечения носили описательный характер на основе популяции для оценки безопасности.

Краткое описание

Характеристики популяции: В общей сложности 894 пациентов рандомизировали на три группы лечения (по 298 пациентов в каждой): ликсисенатид, инсулин глутлизин QD и инсулин глутлизин T1D. Одному пациенту, рандомизированному в группу инсулина глутлизина T1D, не вводили IMP, и 890 пациентов включали в популяцию mITT. Четырех пациентов, рандомизированных в группу инсулина глутлизина T1D, включили в группу инсулина глутлизина QD популяции для оценки безопасности, поскольку они вводили инсулин глутлизин один раз в сутки в течение более 50% времени. Одного пациента, рандомизированного в группу инсулина глутлизина QD, включили в группу инсулина глутлизина T1D популяции для оценки безопасности, поскольку они вводили инсулин глутлизин три раза в сутки в течение более 50% времени (Таблица 1). Демографические данные и характеристики в начальный момент времени были в целом похожими среди групп лечения. Медианный возраст составил 60 лет. Исследуемая популяция представляла собой главным образом представителей европеоидной расы (92,6%) и 54,7% пациентов из этой популяции были женщинами (таблица 2).

Результаты в отношении эффективности

Первичный анализ

Изменение значения HbA1c от начального момента времени до недели 26: ликсисенатид по отношению к инсулину глутлизину QD

Средние изменения значения HbA1c составили -0,63% для группы ликсисенатида и -0,58% для группы инсулина глутлизина QD (разница=-0,05%,

95% CI: -0,170-0,064%). Показана не меньшая эффективность ликсисенатида по сравнению с инсулином глутелизином QD, поскольку верхняя граница двустороннего 95% CI разницы лечения была меньше, чем заранее определенный предел не меньшей эффективности, составляющий 0,4% (таблица 6).

Изменение значения HbA1c от начального момента времени до недели 26: ликсисенатид по отношению к инсулину глутелизину T1D

Средние изменения значения HbA1c составили -0,63% для группы ликсисенатида и -0,84% для группы инсулина глутелизина T1D (разница=0,21%, 95% CI: 0,095-0,328%). Показана не меньшая эффективность ликсисенатида по сравнению с инсулином глутелизином T1D, поскольку верхняя граница двустороннего 95% CI разницы лечения была меньше, чем заранее определенный предел не меньшей эффективности, составляющий 0,4% (таблица 6).

Изменение веса тела от начального момента времени до недели 26: ликсисенатид по отношению к инсулину глутелизину T1D

Средние изменения веса тела составили -0,63 кг для группы ликсисенатида и 1,37 кг для группы инсулина глутелизина T1D (разница=-1,99 кг, р-значение <0,0001). Более высокая эффективности ликсисенатида по сравнению с инсулином глутелизином T1D в отношении веса тела была показана при $\alpha=0,025$, одностороннем (таблица 7).

Вторичные конечные точки эффективности:

Средние изменения от начального момента времени до недели 26 в отношении веса тела составили -0,63 кг для группы ликсисенатида и 1,03 кг для группы инсулина глутелизина QD (разница=-1,66 кг, 95% CI: от -2,257 до -1,062 кг) (таблица 7).

Средние изменения FPG составили -0,23 ммоль/л в группе ликсисенатида, -0,21 ммоль/л в группе глутелизина QD и -0,06 ммоль/л в группе глутелизина T1D (различия: ликсисенатид по отношению к глутелизину QD=-0,01 ммоль/л, 95% CI: [от -0,319 до 0,298]; ликсисенатид по отношению к глутелизину T1D=-0,17 ммоль/л, 95% CI: [от -0,475 до 0,143]) (таблица 8).

Изменения дозы инсулина гларгина составили 0,70 ЕД в группе ликсисенатида, -0,06 ЕД в группе глутелизина QD и -3,13 ЕД в группе глутелизина T1D (таблица 9).

Средняя суточная доза инсулина на неделе 26 составила 9,97 ЕД в группе инсулина глутелизина QD и 20,24 ЕД в группе инсулина глутелизина T1D (фигура 4). Средняя суммарная суточная доза на неделе 26 составила 73,61 ЕД в группе инсулина глутелизина QD и 81,05 ЕД в группе инсулина глутелизина T1D (фигура 5).

Результаты в отношении безопасности

Процент пациентов с любыми TEAE составил: группа ликсисенатида - 74,2%, группа инсулина глутелизина QD - 73,8% и группа инсулина глутелизина T1D - 80,3%. Наиболее частыми TEAE были "гипогликемия", о которой сообщали 107 пациентов (35,9%) в группе ликсисенатида, 140 пациентов (46,5%) в группе инсулина глутелизина QD и 154 пациентов (52,4%) в группе инсулина глутелизина T1D, и "сниженное содержание глюкозы в крови" (явления, не сопровождаемые типичными симптомами гипогликемии), о котором сообщали 60 пациентов (20,1%) в группе ликсисенатида, 67 пациентов (22,3%) в группе инсулина глутелизина QD и 82 пациентов (27,9%) в группе инсулина глутелизина T1D. Тошноту отмечали у 75 пациентов (25,2%) в группе ликсисенатида, 5 пациентов (1,7%) в группе инсулина глутелизина QD и 3 пациентов (1,0%) в группе инсулина глутелизина T1D (таблица 11).

О серьезных TEAE сообщало аналогичное количество пациентов во всех группах лечения (ликсисенатид: 11/298 [3,7%], глутелизин QD: 11/301 [3,7%] и глутелизин T1D: 14/294 [4,8%]) (таблица 12). Трое пациентов умерли во время исследования в результате TEAE, один - из группы ликсисенатида и два - из группы инсулина глутелизина T1D:

группа ликсисенатида: метастатический рак поджелудочной железы.

Пациенту мужского пола в возрасте 67 лет поставили диагноз

метастатический рак поджелудочной железы через 35 дней после первого

введения IMP. Пациенту окончательно прекратили введение ликсисенатида. Дополнительная оценка показала опухоль, классифицируемую как T4N+M1 части тела поджелудочной железы с инфильтрацией в вену левой почки и в левый надпочечник со множественными метастазами в печень, внутрибрюшную лимфаденопатию, обсеменение брюшины и асцит. Пациенту обеспечили паллиативное лечение, и он скончался на 52 день исследования. Данное явление было расценено PSAC как вероятное злокачественное новообразование поджелудочной железы, не связанное с IMP;

глулизин TID: кровотечение из кожной язвы. Пациент мужского пола в возрасте 75 лет скончался от потери крови в результате тяжелого кровотечения из кожной язвы через 155 дней после первого приема инсулина глулизина;

глулизин TID: хроническая сердечная недостаточность. Пациента мужского пола в возрасте 59 лет обнаружили мертвым на 45 день исследования. Было проведено вскрытие и в качестве причины смерти было отмечено осложнение хронической сердечной недостаточности.

Ни один из случаев смерти не был связан с IMP.

Еще один пациент скончался во время вводного периода в результате обострения хронической легочной болезни (предварительное лечение АЕ).

Больше пациентов в группе ликсисенатида испытали по меньшей мере одно ТЕАЕ, которое приводило к окончательному прекращению лечения по сравнению с группами инсулина глулизина (ликсисенатид: 15/298 [5,0%], глулизин QD: 2/301 [0,7%] и глулизин TID: 3/294 [1,0%]), главным образом в результате нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (3,7% в группе ликсисенатида по сравнению с отсутствием в группе глулизина QD или TID), в том числе тошноты и рвоты у каждого из четырех пациентов (1,3%) (Таблица 13).

Определенные в протоколах ТЕАЕ симптоматической гипогликемии (сопровождаемые уровнем глюкозы в плазме крови < 60 мг/дл [3,3 ммоль/л] или связанные с быстрым восстановлением после профилактических мер в случае, если определение уровня глюкозы в плазме крови было недоступно) испытывали больше пациентов в группах инсулина глулизина по сравнению с группой ликсисенатида (ликсисенатид: 98/298 [32,9%]; глулизин QD: 117/301 [38,9%]; глулизин TID: 132/294 [44,9%]). Аналогично, больше ТЕАЕ симптоматической гипогликемии на 100 пациенто-лет встречалось в группе инсулина глулизина QD и группе инсулина глулизина TID (266,4 и 410,4, соответственно), чем в группе ликсисенатида (229,6) (таблица 14). Двое пациентов (оба из группы инсулина глулизина QD) испытали ТЕАЕ, определенные как тяжелая симптоматическая гипогликемия согласно протоколу. Тринадцать пациентов в группе глулизина QD и 20 пациентов в группе инсулина глулизина TID сообщали о симптоматической или бессимптомной случайной передозировке IMP по сравнению с отсутствием в группе ликсисенатида.

Трое пациентов, получавших лечение ликсисенатидом (1,0%), и 1 (0,3%) пациент в группе глулизина TID имели ТЕАЕ, расцениваемое ARAC как аллергическая реакция, однако ни одно не было расценено как возможно связанное с IMP (таблица 15).

Один пациент (0,3%) в группе ликсисенатида имел одно ТЕАЕ, расцениваемое PSAC как острый панкреатит умеренной интенсивности (таблица 16):

пациентка 57 лет имела ТЕАЕ предполагаемого панкреатита умеренной интенсивности через 89 дней после первого введения ликсисенатида. За четыре дня до начала этого явления в стандартных лабораторных результатах обнаружили липазу 3,37 x ULN. Исследователь сообщил, что это явление состояло из эпигастральной боли умеренной интенсивности, тошноты и диареи. В результате УЗИ брюшной полости, проведенного на день 90, обнаружили стеатогепатит, о котором сообщили как о новом ТЕАЕ; признаков, указывающих на панкреатит не наблюдали. Уровень липазы, проворно проверенный на день 90, находился в пределах нормы. Введение IMP временно прекратили начиная с дня 91 и возобновили на

день 102. Субъект считался восстановившимся от данного явления на день 92 без осложнений и завершил исследовательское лечение ликсисенатидом согласно протоколу. Дополнительное плановое исследование центральной лаборатории показало, что ферменты поджелудочной железы находились в пределах нормы. Исследователь рассмотрел данное явление, как связанное с ликсисенатидом.

Двое пациентов в группе ликсисенатида и один пациент в группе инсулина глуталина T1D имели TEAE повышенного уровня кальцитонина (≥ 20 пг/мл), о котором сообщили в форме специфических АЕ (таблица 17).

Предварительные выводы:

Настоящее исследование с участием 894 пациентов с T2DM, не контролируемым должным образом инсулином гларгином $\pm$ метформином, достигало своей первичной цели, показывая не меньшую эффективность ликсисенатида по сравнению с инсулином глуталином QD, а также инсулином глуталином T1D в снижении уровней HbA1c, а также показывая более высокую эффективность ликсисенатида по сравнению с инсулином глуталином T1D в изменении веса тела.

Исследуемый препарат хорошо переносился пациентами во всех трех группах исследования, больше пациентов в группе инсулина глуталина сообщали об определенных в протоколах явлениях симптоматической гипогликемии. Больше пациентов в группе ликсисенатида прекратили исследование досрочно главным образом в результате TEAE со стороны желудочно-кишечного тракта. В группе ликсисенатида 1 явление было расценено PSAC как вероятное злокачественное новообразование поджелудочной железы, не связанное с IMP, и 1 явление было расценено PSAC, как острый панкреатит умеренной интенсивности.

3. Результаты.

3.1 Исследуемые пациенты.

3.1.1 Учет пациентов.

Таблица 1. Популяции для анализа

	Ликсисенатид	Инсулин глуталин QD	Инсулин глуталин T1D	Всего
Рандомизированная популяция	298 (100%)	298 (100%)	298 (100%)	894 (100%)
Популяция для оценки эффективности				
Модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (mITT)	297 (99,7%)	298 (100%)	295 (99,0%)	890 (99,6%)
Популяция для оценки безопасности	298	301	294	893

Примечание: данные пациентов из популяции для оценки безопасности сведены в таблицу в соответствии с фактически полученным лечением (как получавшие лечение).

Для остальных популяций данные пациентов сводили в таблицу в соответствии с их лечением, назначенным при рандомизации.

3.1.2. Распределение для исследования.

Таблица 2. Распределение пациентов - рандомизированная популяция

	Ликсисенатид (N=298)	Инсулин глюлизин QD (N=298)	Инсулин глюлизин TID (N=298)
Рандомизированные и не получавшие лечения	0	0	1 (0,3%)
Рандомизированные и получавшие лечение	298 (100%)	298 (100%)	297 (99,7%)
Прошли период лечения	268 (89,9%)	281 (94,3%)	285 (95,6%)
Не прошли период лечения	30 (10,1%)	17 (5,7%)	12 (4,0%)
Решение субъекта о прекращении лечения	18 (6,0%)	11 (3,7%)	8 (2,7%)
Причина прекращения лечения			
Нежелательное явление	14 (4,7%)	2 (0,70%)	5 (1,7%)
Недостаточная эффективность ^a	6 (2,0%)	4 (1,3%)	0
Недостаточное соблюдение протокола	0	3 (1,0%)	2 (0,7%)
Утрачено для последующего наблюдения	0	0	0
Другие причины	9 (3,0%)	8 (2,7%)	5 (1,7%)

^a: Для исследования не было запланировано никакой неотложной терапии, вместо этого было рекомендовано прекращение, если значение HbA_{1c} составляет выше 8,5% на неделе 12 или позже и если соответствующие коррективные меры были неэффективными и повторное значение HbA_{1c} 4 через 4 недели оставалось более 8,5%.

Примечание: процентные доли рассчитаны с применением количества рандомизированных пациентов в качестве знаменателя.

3.1.3. Демографические данные и характеристики на исходном уровне.

Таблица 3. Демографические данные и параметры пациентов в момент скрининга или в начальный момент времени рандомизированная популяция

	Ликсисенатид (N=298)	Инсулин глюлизин QD (N=298)	Инсулин глюлизин TID (N=298)	Всего (N=894)
Возраст (лет)				
Число	298	298	298	894
Среднее значение (SD)	59,8 (8,6)	60,2 (8,6)	59,4 (9,5)	59,8 (8,9)
Медианное значение	60,0	60,0	60,0	60,0
Минимум: максимум	35: 79	35: 78	32: 87	32: 87
Возрастная группа (лет) [n (%)]				
Число	298	298	298	894
< 50	39 (13,1%)	33 (11,1%)	48 (16,1%)	120 (13,4%)
от ≥ 50 до < 65	170 (57,0%)	172 (57,7%)	154 (51,7%)	496 (55,5%)
от ≥ 65 до < 75	76 (25,5%)	76 (25,5%)	85 (28,5%)	237 (26,5%)
≥ 75	13 (4,4%)	17 (5,7%)	11 (3,7%)	41 (4,6%)
Пол [n (%)]				
Число	298	298	298	894
Мужской	138 (46,3%)	135 (45,3%)	132 (44,3%)	405 (45,3%)
Женский	160 (53,7%)	163 (54,7%)	166 (55,7%)	489 (54,7%)
Раса [n (%)]				
Число	298	298	298	894
Европеоиды/белые	276 (92,6%)	280 (94,0%)	272 (91,3%)	828 (92,6%)
Черные	13 (4,4%)	11 (3,7%)	12 (4,0%)	36 (4,0%)
Азиаты/представители восточной расы	9 (3,0%)	7 (2,3%)	13 (4,4%)	29 (3,2%)
Другие	0	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)

Значение HbA1c (%) при V1 (неделя -14)				
Число	297	298	298	893
Среднее значение (SD)	8,51 (0,72)	8,49 (0,72)	8,51 (0,78)	8,50 (0,74)
Медианное значение	8,50	8,40	8,50	8,50
Минимум: максимум	7,1: 10,0	7,0: 10,0	7,0: 10,0	7,0: 10,0
Значение HbA1c (%) при V7 (неделя -1)				
Число	298	297	298	893
Среднее значение (SD)	7,87 (0,53)	7,82 (0,52)	7,89 (0,54)	7,86 (0,53)
Медианное значение	7,80	7,80	7,90	7,80
Минимум: максимум	7,0: 9,0	7,0: 8,9	7,0: 9,0	7,0: 9,0
Рандомизационные страты по категории значения HbA1c (%) [n (%)]				
Число	298	298	298	894
<8%	172 (57,7%)	171 (57,4%)	172 (57,7%)	515 (57,6%)
≥ 8%	126 (42,3%)	127 (42,6%)	126 (42,3%)	379 (42,4%)
Рандомизационные страты по применению метформина (%) [n (%)]				
Число	298	298	298	894
Да	257 (86,2%)	258 (86,6%)	257 (86,2%)	772 (86,4%)
Нет	41 (13,8%)	40 (13,4%)	41 (13,8%)	122 (13,6%)
FPG (ммоль/L) во время V2 (неделя -12)				
Число	296	293	297	886
Среднее значение (SD)	9,16 (2,94)	9,28 (2,88)	9,51 (2,96)	9,32 (2,93)
Медианное значение	9,05	9,10	9,30	9,10
Минимум: максимум	3,6: 20,5	2,9: 20,2	3,4: 22,6	2,9: 22,6
FPG (ммоль/L) во время V7 (неделя -1)				
Число	289	291	289	869
Среднее значение (SD)	6,91 (2,07)	6,75 (1,80)	6,65 (1,86)	6,77 (1,91)
Медианное значение	6,60	6,50	6,40	6,50
Минимум: максимум	2,8: 13,6	2,9: 13,6	3,0: 14,1	2,8: 14,1
Вес тела (кг) во время V2 (неделя -12)				
Число	298	298	298	894
Среднее значение (SD)	89,75 (17,37)	87,93 (15,84)	89,66 (17,28)	89,11 (16,85)
Медианное значение	88,20	87,55	87,75	88,00
Минимум: максимум	54,1: 155,8	51,0: 132,8	46,4: 152,0	46,4: 155,8
Прием пищи для инъекции IMP ^a				
Число	298	298		
Завтрак	90 (30,2%)	88 (29,5%)		
Ужин	207 (69,5%)	208 (69,8%)		
Пропущено	1 (0,3%)	2 (0,7%)		

BMI=индекс массы тела.

^a: Прием пищи для инъекции IMP, определенный по 4-балльному SMPG представлен только для групп лисисенатида и инсулина глутелина QD.

Таблица 4. Данные о заболеваниях и параметры пациентов на момент скрининга или в начальный момент времени рандомизированная популяция

	Ликсисенатид (N=298)	Инсулин глюлизин QD (N=298)	Инсулин глюлизин TID (N=298)	Всего (N=894)
Duration of diabetes (years)				
Число	298	298	298	894
Среднее значение (SD)	11,89 (6,43)	12,33 (6,75)	12,41 (6,80)	12,21 (6,66)
Медианное значение	11,03	11,44	11,45	11,34
Минимум: максимум	1,3: 37,9	1,1: 50,2	1,0: 37,1	1,0: 50,2
Продолжительность лечения базальным инсулином (лет)				
Число	298	298	298	894
Среднее значение (SD)	3,07 (2,64)	3,26 (3,46)	3,19 (3,13)	3,17 (3,09)
Медианное значение	2,32	2,28	2,01	2,15
Минимум: максимум	0,1: 16,9	0,2: 35,8	0,3: 20,1	0,1: 35,8
Суточная доза базального инсулина в зависимости от типа скрининга (ЕД)				
Гларгин				
Число	199	203	191	593
Среднее значение (SD)	41,70 (23,23)	41,36 (23,35)	40,23 (22,73)	41,11 (23,08)
Медианное значение	35,00	34,00	33,00	34,00
Минимум: максимум	12,0: 140,0	16,0: 160,0	12,0: 160,0	12,0: 160,0
Детемир				
Число	25	32	30	87
Среднее значение (SD)	41,00 (29,69)	39,59 (25,27)	39,43 (21,59)	39,94 (25,18)
Медианное значение	32,00	30,00	35,00	32,00
Минимум: максимум	20,0: 160,0	18,0: 120,0	20,0: 125,0	18,0: 160,0
NPН				
Число	74	63	77	214
Среднее значение (SD)	40,61 (20,43)	38,97 (18,20)	40,92 (20,26)	40,24 (19,66)
Медианное значение	33,00	36,00	36,00	34,50
Минимум: максимум	20,0: 116,0	16,0: 100,0	16,0: 116,0	16,0: 116,0
Суточная доза инсулина гларгина во время V2 (неделя -12) (ЕД)				
Число	298	298	298	894
Среднее значение (SD)	40,92 (21,78)	39,83 (22,04)	39,46 (21,00)	40,07 (21,60)
Медианное значение	34,00	34,00	34,50	34,00
Минимум: максимум	16,0: 134,0	16,0: 160,0	12,0: 160,0	12,0: 160,0
Daily dose of insulin glargine at V8 (Week 0) (U)				
Число	292	295	296	883
Среднее значение (SD)	67,88 (31,90)	64,72 (32,12)	65,14 (26,90)	65,91 (30,39)
Медианное значение	62,00	58,00	60,83	60,00
Минимум: максимум	13,0: 192,0	14,0: 205,3	18,0: 204,0	13,0: 205,3

Применение метформина при скрининге [n (%)]				
Число	298	298	298	894
Да	262 (87,9%)	260 (87,2%)	259 (86,9%)	781 (87,4%)
Нет	36 (12,1%)	38 (12,8%)	39 (13,1%)	113 (12,6%)
Суточная доза метформина в начальный момент времени (мг)				
Число	262	260	258	780
Среднее значение (SD)	2069,37 (486,66)	2089,13 (477,03)	2114,15 (446,74)	2090,77 (470,31)
Медианное значение	2000,00	2000,00	2000,00	2000,00
Минимум: максимум	500,0: 3000,0	750,0: 3400,0	850,0: 3000,0	500,0: 3400,0

GLP-1=глюкагоноподобный пептид-1.

3.1.4. Соблюдение дозы и режима лечения.

Таблица 5. Соблюдение режима лечения - популяция для оценки безопасности

	Ликсисенатид (N=298)	Инсулин глутизин QD (N=301)	Инсулин глутизин TID (N=294)
Степень комплаентности (%)			
Количество	297	301	294
Среднее значение (SD)	99,34 (2,69)	98,72 (6,00)	97,12 (15,97)
Медианное значение	100,00	100,00	100,00
Мин.: Макс.	68,2: 102,7	44,4: 113,3	0,0: 298,4
Общая комплаентность [n (%)]			
Количество	297	301	294
Пациенты с <60%	0	3 (1,0%)	4 (1,4%)
Пациенты с от ≥60% до < 80%	2 (0,7%)	1 (0,3%)	12 (4,1%)
Пациенты с от ≥80% до ≤100%	294 (99,0%)	296 (98,3%)	273 (92,9%)
Пациенты с >100%	1 (0,3%)	1 (0,3%)	5 (1,7%)
Пропущено	1	0	0

IMP:Исследуемый лекарственный препарат.

Примечание: степень комплаентности (%)=(Общее число фактических инъекции IMP для интервала дозировки/Общее число ожидаемых инъекции IMP для интервала дозировки)×100.

3.2 Эффективность.

3.2.1 Первичная конечная точка эффективности.

Таблица 6

HbA1c (%)	Ликсисенатид (N=297)	Инсулин глутизин QD (N=298)	Инсулин глутизин TID (N=295)
Начальный момент времени			
Число	292	292	295
Среднее значение (SD)	7,76 (0,56)	7,72 (0,58)	7,79 (0,60)
Медианное значение	7,70	7,70	7,70
Минимум: максимум	6,4: 9,8	6,5: 9,5	6,5: 12,1
Неделя 26 (LOCF)			
Число	292	292	295
Среднее значение (SD)	7,17 (0,77)	7,21 (0,79)	6,96 (0,73)
Медианное значение	7,10	7,10	7,00
Минимум: максимум	5,1: 9,8	5,2: 10,5	5,1: 9,1
Изменение от начального момента времени до недели 26 (LOCF)			
Число	292	292	295
Среднее значение (SD)	-0,59 (0,79)	-0,51 (0,80)	-0,82 (0,78)
Медианное значение	-0,60	-0,50	-0,90
Минимум: максимум	-3,4: 2,0	-2,6: 2,5	-5,6: 1,7
Предел среднего (SE) ^a	-0,63 (0,054)	-0,58 (0,054)	-0,84 (0,053)
Разница среднего значения LS (SE) ликсисенатида по отношению к ^{ab}	-	-0,05 (0,059)	0,21 (0,059)
95% CI	-	(от -0,170 до 0,064)	(от 0,095 до 0,328)

LOCF=продвижение вперед последнего доступного наблюдения.

^a Модель ковариационного анализа (ANCOVA) со стратами групп лечения (ликсисенатид, инсулин глутизин QD и инсулин глутизин TID), стратами значения HbA_{1c} во время визита 7 (неделя -1) [$<8,0$, $\geq 8,0\%$], рандомизационными стратами применения метформина и страны в качестве фиксированных эффектов и начального значения HbA_{1c} в качестве ковариаты.

^b Разница среднего значения LS между ликсисенатидом и инсулином глутизином QD или ликсисенатидом и инсулином глутизином TID.

Анализ включал измерения, полученные вплоть до 14 дней включительно после последней инъекции исследуемого лекарственного препарата.

Включены пациенты как с измерениями в начальном момент времени, так и на неделе 26 (LOCF).

Таблица 7

Вес тела (кг)	Ликсисенатид (N=297)	Инсулин глутизин QD (N=298)	Инсулин глутизин TID (N=295)
Начальный момент времени			
Количество	295	295	295
Среднее значение (SD)	90,10 (17,39)	88,37 (15,88)	90,00 (17,21)
Медианное значение	88,00	88,00	88,70
Мин.: Макс.	54,2: 158,4	53,6: 132,8	49,0: 154,2
Неделя 26 (LOCF)			
Количество	295	295	295
Среднее значение (SD)	89,37 (18,14)	89,31 (16,27)	91,29 (17,27)
Медианное значение	87,30	88,40	90,50
Мин.: Макс.	54,2: 191,1	55,0: 134,8	50,3: 155,0
Изменение от начального момента времени до недели 26 (LOCF)			
Количество	295	295	295
Среднее значение (SD)	-0,72 (5,16)	0,94 (2,50)	1,29 (2,80)
Медианное значение	-0,50	0,90	1,20
Мин.: Макс.	-16,4: 72,5	-8,2: 10,9	-9,5: 12,4
Среднее значение, полученное методом LS (SE) ^a	-0,63 (0 276)	1,03 (0 276)	1,37 (0 271)
Разница среднего значения LS (SE) ликсисенатида по отношению к ^{ab}	-	-1,66 (0 305)	-1,99 (0 305)
95% CI	-	(от -2,257 до -1,062)	(от -2,593 до -1,396)
p-значение		<0,0001	<0,0001

LOCF=перенос данных последнего наблюдения вперед.

^a Модель ковариационного анализа (ANCOVA) со стратами групп лечения (ликсисенатид, инсулин глутизин QD и инсулин глутизин TID), стратами значения HbA_{1c} во время визита 7 (неделя -1) [$<8,0$, $\geq 8,0\%$], рандомизационными стратами применения метформина и страны в качестве фиксированных эффектов и начального значения веса тела в качестве ковариаты.

^b Разница среднего значения LS между ликсисенатидом и инсулином глутизином QD или ликсисенатидом и инсулином глутизином TID.

Анализ включал измерения, полученные вплоть до 3 дней включительно после последней инъекции исследуемого лекарственного препарата.

Включены пациенты как с измерениями в начальном момент времени, так и на неделе 26 (LOCF).

На фиг. 1 показано изменение среднего значения HbA_{1c} (%) от начального момента времени к визиту в популяции mITT.

На фиг. 2 показано изменение среднего значения веса тела от начального момента времени к визиту в популяции mITT.

3.2.2. Другие ключевые конечные точки эффективности.

Таблица 8

Уровень глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л)	Ликсисенатид (N=297)	Инсулин глутизин QD (N=298)	Инсулин глутизин TID (N=295)
Начальный момент времени			
Количество	295	295	294
Среднее значение (SD)	6,58 (1,83)	6,85 (1,99)	6,65 (1,89)
Медианное значение	6,40	6,50	6,40
Мин.: Макс.	2,9: 16,1	2,9: 13,8	2,9: 13,4
Неделя 26 (LOCF)			
Количество	295	295	294
Среднее значение (SD)	6,59 (1,96)	6,66 (1,94)	6,71 (2,02)
Медианное значение	6,20	6,40	6,50
Мин.: Макс.	2,9: 15,3	2,9: 16,1	2,7: 16,2
Изменение от начального момента времени до недели 26 (LOCF)			
Количество	295	295	294
Среднее значение (SD)	0,01 (2,15)	-0,19 (2,52)	0,05 (2,47)
Медианное значение	-0,15	-0,10	-0,20
Мин.: Макс.	-7,0: 7,9	-8,4: 7,5	-7,5: 10,7
Среднее значение LS (SE) ^a	-0,23 (0 143)	-0,21 (0 142)	-0,06 (0 140)
Разница среднего значения LS (SE) ликсисенатида по отношению к ^{ab}			
95% CI	-	(от -0,319 до 0,298)	(от -0,475 до 0,143)

LOCF=продвижение вперед последнего доступного наблюдения.

^aМодель ковариационного анализа (ANCOVA) со стратами групп лечения (ликсисенатид, инсулин глутизин QD и инсулин глутизин TID), стратами значения HbA_{1c} во время визита 7 (неделя -1) [$<8,0$, $\geq 8,0\%$], рандомизационными стратами применения метформина и страны в качестве фиксированных эффектов и начального значения глюкозы в плазме крови натощак в качестве ковариаты.

^bРазница среднего значения LS между ликсисенатидом и инсулином глутизином QD или ликсисенатидом и инсулином глутизином TID.

Анализ включал измерения, полученные вплоть до одного дня включительно после последней инъекции исследуемого лекарственного препарата.

Включены пациенты как с измерениями в начальном момент времени, так и на неделе 26 (LOCF).

Таблица 9

Доза инсулина гларгина (Единиц)	Ликсисенатид (N=297)	Инсулин глутизин QD (N=298)	Инсулин глутизин TID (N=295)
Начальный момент времени			
Количество	292	294	294
Среднее значение (SD)	67,45 (31,68)	64,79 (32,09)	65,05 (27,01)
Медианное значение	62,00	58,00	60,67
Мин.: Макс.	13,0: 192,0	14,0: 205,3	18,0: 204,0
Неделя 26 (LOCF)			
Количество	292	294	294
Среднее значение (SD)	67,22 (36,22)	63,89 (35,67)	61,16 (29,33)
Медианное значение	60,00	54,00	57,00
Мин.: Макс.	14,0: 224,7	9,3: 254,0	14,0: 230,0
Изменение от начального момента времени до недели 26 (LOCF)			
Количество	292	294	294
Среднее значение (SD)	-0,22 (13,59)	-0,91 (13,41)	-3,89 (13,28)
Медианное значение	-1,00	-1,33	-4,00
Мин.: Макс.	-36,0: 60,0	-72,7: 76,0	-56,0: 35,3
Среднее значение LS (SE) ^a	0,70 (1 002)	-0,06 (0 999)	-3,13 (0 982)
Разница среднего значения LS (SE) ликсисенатида по отношению к ^{ab}			
95% CI	-	(от -1,410 до 2,923)	(от 1,658 до 6,001)

LOCF=продвижение вперед последнего доступного наблюдения.

^a Модель ковариационного анализа (ANCOVA) со стратами групп лечения (ликсисенатид, инсулин глутизин QD и инсулин глутизин TID), стратами значения HbA_{1c} во время визита 7 (неделя -1) [$<8,0$, $\geq 8,0\%$], рандомизационными стратами применения метформина и страны в качестве фиксированных эффектов и начального значения дозы инсулина гларгина в качестве ковариаты.

^b Разница среднего значения LS между ликсисенатидом и инсулином глутизином QD или ликсисенатидом и инсулином глутизином TID. Анализ включал измерения, полученные вплоть до даты включительно после последней инъекции исследуемого лекарственного препарата.

Включены пациенты как с измерениями в начальном момент времени, так и на неделе 26 (LOCF).

На фиг. 3 показано среднее значение суточной дозы инсулина гларгина (ЕД) к визиту в популяции mITT.

На фиг. 4 показана средняя суточная доза инсулина глутизина (ЕД) к визиту в популяции mITT. На фиг. 5 показано среднее значение общей суточной дозы инсулина (ЕД) к визиту в популяции mITT.

3.3 Безопасность.

3.3.1 Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения.

Таблица 10. Обзор профиля нежелательных явлений: нежелательные явления, возникшие в ходе лечения - безопасность

	Ликсисенатид (N=298)	Инсулин глутизин QD (N=301)	Инсулин глутизин TID (N=294)
Пациенты с каким-либо TEAE	221 (74,2%)	222 (73,8%)	236 (80,3%)
Пациенты с каким-либо SAE, возникшим в ходе лечения	11 (3,7%)	11 (3,7%)	14 (4,8%)
Пациенты с каким-либо TEAE, приведшим к смерти	1 (0,3%)	0	2 (0,7%)
Пациенты с каким-либо TEAE, которое приводило к окончательному прекращению лечения	15 (5,0%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)

TEAE: возникшее после начала лечения нежелательное явление, SAE: серьезное нежелательное явление;

n (%)=количество и процентная доля пациентов по меньшей мере с одним TEAE.

Таблица 11. 3% в любой группе лечения - безопасность

Предпочтительный термин согласно главному классу систем и органов n (%)	Ликсисенатид (N=298)	Инсулин глутизин QD (N=301)	Инсулин глутизин TID (N=294)
Любой класс	221 (74,2%)	222 (73,8%)	236 (80,3%)
Инфекции и инвазии	70 (23,5%)	70 (23,3%)	81 (27,6%)
Назофарингит	14 (4,7%)	21 (7,0%)	18 (6,1%)
Инфекция верхних дыхательных путей	8 (2,7%)	5 (1,7%)	11 (3,7%)
Грипп	5 (1,7%)	8 (2,7%)	14 (4,8%)
Нарушения со стороны обмена веществ и усвоения питательных веществ	111 (37,2%)	143 (47,5%)	157 (53,4%)
Гипогликемия	107 (35,9%)	140 (46,5%)	154 (52,4%)
Нарушения со стороны нервной системы	32 (10,7%)	22 (7,3%)	29 (9,9%)
Головная боль	20 (6,7%)	8 (2,7%)	12 (4,1%)
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта	105 (35,2%)	26 (8,6%)	22 (7,5%)
Тошнота	75 (25,2%)	5 (1,7%)	3 (1,0%)
Рвота	26 (8,7%)	5 (1,7%)	6 (2,0%)
Диарея	20 (6,7%)	10 (3,3%)	4 (1,4%)
Исследования	69 (23,2%)	76 (25,2%)	92 (31,3%)
Пониженный уровень глюкозы в крови	60 (20,1%)	67 (22,3%)	82 (27,9%)
Травмы, отравления и осложнения процедур	14 (4,7%)	20 (6,6%)	28 (9,5%)
Случайная передозировка	0	13 (4,3%)	20 (6,8%)

TEAE: возникшее после начала лечения нежелательное явление, SOC: системно-органный класс MedDRA 17.1

n (%)=количество и процентная доля пациентов по меньшей мере с одним TEAE.

Примечание: таблица отсортирована по согласованному на международном уровне порядку SOC и снижению частоты РТ в группе введения ликсисенатида после основного приема пищи.

3.3.2. Серьезные нежелательные явления, возникшие в ходе лечения.

Таблица 12

Главный системно-органный класс Предпочтительный термин n (%)	Ликсисенатид (N=298)	Инсулин глюлизин QD (N=301)	Инсулин глюлизин TID (N=294)
Любой класс	11 (3,7%)	11 (3,7%)	14 (4,8%)
Инфекции и инвазии	3 (1,0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Целлюлит	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Рожистое воспаление	1 (0,3%)	0	0
Инфекция полового члена	1 (0,3%)	0	0
Септический стафилококковый артрит	1 (0,3%)	0	0
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	3 (1,0%)	0	3 (1,0%)
Инвазивная протоковая карцинома молочной железы	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)
Метастатическая карцинома поджелудочной железы	1 (0,3%)	0	0
Рак матки	1 (0,3%)	0	0
Базальноклеточная карцинома	0	0	1 (0,3%)
Злокачественное новообразование ^a	0	0	1 (0,3%)
Нарушения со стороны обмена вещества и усвоения питательных веществ	1 (0,3%)	2 (0,7%)	0
Гипогликемия	0	1 (0,3%)	0
Сниженный аппетит	1 (0,3%)	0	0
Обезвоживание	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Нарушения со стороны нервной системы	1 (0,3%)	3 (1,0%)	2 (0,7%)
Нарушение мозгового кровообращения	1 (0,3%)	0	2 (0,7%)
Потеря сознания, обусловленная гипогликемией	0	2 (0,7%)	0
Неврит черепных нервов	0	1 (0,3%)	0
Нарушения со стороны сердца	1 (0,3%)	3 (1,0%)	5 (1,7%)
Стенокардия	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)
Хроническая сердечная недостаточность	0	0	1 (0,3%)
Застойная сердечная недостаточность	0	0	1 (0,3%)
Ишемия миокарда	0	0	1 (0,3%)
Нестабильная стенокардия	0	1 (0,3%)	0
Фибрилляция предсердий	0	1 (0,3%)	0
Полная атриовентрикулярная блокада	0	0	1 (0,3%)

Инфаркт миокарда	0	1 (0,3%)	0
Нарушения со стороны сосудов	0	0	1 (0,3%)
Гипертензия	0	0	1 (0,3%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	2 (0,7%)	0	0
Боль в области живота	1 (0,3%)	0	0
Неприятное чувство в эпигастральной области	1 (0,3%)	0	0
Кровотечение из язвы желудка	1 (0,3%)	0	0
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	1 (0,3%)	0	0
Увеличение печени	1 (0,3%)	0	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)
Диабетический пузырь	1 (0,3%)	0	0
Кровотечение из кожной язвы	0	0	1 (0,3%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	2 (0,7%)	0	0
Почечная недостаточность	1 (0,3%)	0	0
Острая почечная недостаточность	1 (0,3%)	0	0
Повреждение, отравления и осложнения процедур	0	4 (1,3%)	1 (0,3%)
Случайная передозировка	0	2 (0,7%)	1 (0,3%)
Перелом лодыжки	0	1 (0,3%)	0
Послеоперационная грыжа	0	1 (0,3%)	0

TEAE: возникшее во время лечения нежелательное явление, SOC: системно-органный класс, PT: предпочтительный термин MedDRA 17.1.

^a Базально-клеточный рак, о котором сообщается как о "карциноме левой стороны выше линии роста волос"

n (%) = количество и процентная доля пациентов по меньшей мере с одним SAE, возникшим в ходе лечения.

Примечание: таблица отсортирована по согласованному на международном уровне порядку SOC и снижению частоты PT в группе введения ликсисенатида после основного приема пищи.

3.3.3. Нежелательные явления, приводящие к окончательному прекращению введения IMP

Таблица 13

Главный системно-органный класс Предпочтительный термин n (%)	Ликсисенатид (N=298)	Инсулин глюлизин QD (N=301)	Инсулин глюлизин TID (N=294)
Любой класс	15 (5,0%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	2 (0,7%)	0	0
Инвазивная протоковая карцинома молочной железы	1 (0,3%)	0	0
Метастазы в печени	1 (0,3%)	0	0
Метастазы в брюшной полости	1 (0,3%)	0	0
Метастатическая карцинома поджелудочной железы	1 (0,3%)	0	0

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем	1 (0,3%)	0	0
Лимфаденопатия	1 (0,3%)	0	0
Нарушения со стороны иммунной системы	0	0	1 (0,3%)
Сезонная аллергия	0	0	1 (0,3%)
Нарушения со стороны обмена вещества и усвоения питательных веществ	2 (0,7%)	0	0
Гипогликемия	1 (0,3%)	0	0
Сниженный аппетит	1 (0,3%)	0	0
Обезвоживание	1 (0,3%)	0	0
Нарушения со стороны нервной системы	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Головная боль	1 (0,3%)	0	0
Тремор	0	1 (0,3%)	0
Нарушения со стороны сердца	0	0	1 (0,3%)
Хроническая сердечная недостаточность	0	0	1 (0,3%)
Нарушения со стороны сосудов	2 (0,7%)	0	0
Прилив	1 (0,3%)	0	0
Тромбоз	1 (0,3%)	0	0
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	2 (0,7%)	0	0
Кашель	1 (0,3%)	0	0
Заложенность носа	1 (0,3%)	0	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	11 (3,7%)	0	0
Тошнота	4 (1,3%)	0	0
Рвота	4 (1,3%)	0	0
Диарея	1 (0,3%)	0	0
Боль в области живота	1 (0,3%)	0	0
Расстройство желудка	1 (0,3%)	0	0
Асцит	2 (0,7%)	0	0
Неприятное чувство в эпигастральной области	1 (0,3%)	0	0
Кровотечение из язвы желудка	1 (0,3%)	0	0
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	1 (0,3%)	0	0
Увеличение печени	1 (0,3%)	0	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)
Диабетический пузырь	1 (0,3%)	0	0
Кровотечение из кожной язвы	0	0	1 (0,3%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	1 (0,3%)	0	0
Почечная недостаточность	1 (0,3%)	0	0
Исследования	0	1 (0,3%)	0
Повышенный уровень глюкозы в крови	0	1 (0,3%)	0

TEAE: возникшее во время лечения нежелательное явление, SOC: системно-органный класс, PT: предпочтительный термин MedDRA 17.1

n (%)=число и процент пациентов по меньшей мере с одним TEAE, приведшими к окончательному прекращению лечения.

Примечание: Таблица отсортирована по согласованному на международном уровне порядку SOC и снижению частоты PT в группе введения ликсисенатида.

3.3.4. Другие значительные нежелательные явления. Симптоматическая гипогликемия.

Таблица 14. Во время периода ТЕАЕ

Тип	Ликсисенатид (N=298)	Инсулин глулизин QD (N=301)	Инсулин глулизин TID (N=294)
Всего пациенто-лет	144,6	148,3	146,2
Любая симптоматическая гипогликемия			
Количество пациентов с явлениями, n (%)	98 (32,9%)	117 (38,9%)	132 (44,9%)
Количество пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет ¹	67,8	78,9	90,3
Количество явлений	332	395	600
Количество явлений на 100 пациенто-лет ²	229,6	266,4	410,4

Симптоматическая гипогликемия=симптоматическая гипогликемия, определенная согласно протоколу (сопровождается уровнем глюкозы в плазме крови <60 мг/дл [3,3 ммоль/л] или связанная быстрым восстановлением после профилактических мер в случае, если определение уровня глюкозы в плазме крови было недоступно).

Период лечения=время от первой инъекции исследуемого лекарственного препарата вплоть до 3 дней включительно после последней инъекции исследуемого лекарственного препарата.

1: Рассчитано в виде (количество пациентов с явлениями×100, разделенное на общее воздействие+3 дня в пациенто-годах).

2: Рассчитано в виде (количество явлений ×100, разделенное на общее воздействие+3 дня в пациенто-годах).

Аллергические реакции.

Таблица 15

Связь с лечением в рамках исследования (по ARAC)	Категория диагноза ARAC	Закодированный термин MedDRA (PT) для диагноза ARAC	Ликсисенатид (N=298)	Инсулин глулизин QD (N=301)	Инсулин глулизин TID (N=294)
Всего	Любая категория	Любое явление	3 (1,0%)	0	1 (0,3%)
	КРАПИВНИЦА (КРУП)	Крапивница	1 (0,3%)	0	0
	ДРУГИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ	Аллергический ринит	2 (0,7%)	0	1 (0,3%)
Возможно связанные с IMP	Любая категория	Любое явление	0	0	0

ARAC=Комитет по оценке аллергических реакций. IMP=Исследуемый лекарственный препарат.

Панкреатит.

Таблица 16

	Ликсисенатид (N=298)	Инсулин глулизин QD (N=301)	Инсулин глулизин TID (N=294)
Общее количество пациентов с любым явлением, расцениваемым PSAC как панкреатит	1 (0,3%)	0	0
Острый панкреатит	1 (0,3%)	0	0
Обострение хронического панкреатита	0	0	0
Хронический панкреатит	0	0	0
Неизвестный панкреатит	0	0	0
PSAC=комитет по оценке безопасности влияния на поджелудочную железу.			

Кальцитонин.

Таблица 17. (≥20 нг/л) -

Предпочтительный термин	Ликсисенатид (N=298)	Инсулин глулизин QD (N=301)	Инсулин глулизин TID (N=294)
Любое	2 (0,7%)	0	1 (0,3%)
Повышенное кровяное давление	2 (0,7%)	0	1 (0,3%)
ТЕАЕ: нежелательное явление, возникшее в ходе лечения.			

Пример 2.

Эффективность лечения базальным инсулином гларгином с прандиальным ликсисенатидом QD по сравнению с лечением инсулином глуглизином QD или T1D у пациентов с T2DM: исследование, основанное на анализе доказательств GetGoal-Duo2

Для получения доказательств эффективности лечения базальным инсулином (BI) были изучены варианты лечения у взрослых пациентов с ожирением, получавших лечение BI (≥ 6 месяцев $\pm 1-3$ OAD), с T2DM, не контролируемым должным образом, рандомизированных по группам ликсисенатида 20 мкг QD (LIXI), инсулина глуглизина QD (GLU-1) или GLU T1D (GLU-3), всех добавляли к инсулину гларгину (IG) $\pm$ метформину, если значение HbA_{1c} сохранялось $>7-9\%$ после 12-недельного вводного периода оптимизации IG с приостановкой других OAD. Сопервичные конечные точки на неделе 26 представляли собой (1) не меньшую эффективность (95% CI верхняя граница $<0,4\%$) снижения значения HbA_{1c} при использовании LIXI по сравнению с GLU-1 и (2) для LIXI по сравнению с GLU-3 либо не меньшую эффективность снижения значения HbA_{1c} (2a), либо более высокую эффективность (односторонний $\alpha \leq 0,025$) изменения веса тела (2b). Оценивали FPG, PPG, дозу IG, составные результаты, АЕ и гипогликемию. Каждую группу рандомизировали по 298 пациентов (продолжительность T2DM 12 лет, продолжительность лечения BI 3 года, вес ~ 90 кг). Все сопервичные конечные точки были достигнуты, поскольку LIXI характеризовался не меньшей эффективностью по сравнению с GLU-1 и GLU-3 в отношении снижения уровня HbA_{1c} и статистически более высокой эффективностью по сравнению с обоими в отношении потери веса (таблица). Подтвержденная гипогликемия была количественно и значимо ниже при применении LIXI по сравнению с GLU-1 и GLU-3 соответственно. В заключение следует отметить, что BI совместно с LIXI, в случае переносимости, может стать предпочтительным вариантом для лечения BI, при этом достигаются значительные гликемические цели с меньшей гипогликемией и потерей веса, сравнимыми с прандиальным инсулином в виде Basal Plus или Basal/Bolus для пациентов с ожирением с T2DM, контролируемым не должным образом, получавших лечение инсулином.

Таблица

Результаты	Ликсисенатид 20 мкг QD+инсулин гларгин (n=297)	Инсулин глюлизин QD+инсулин гларгин (n=298)	Инсулин глюлизин T1D+инсулин гларгин (n=295)
FPG, мг/дл			
Среднее значение при скрининге (начало вводного периода) $\pm$ SD	165 $\pm$ 53	167 $\pm$ 52	171 $\pm$ 53
BL среднее значение (конец вводного периода) $\pm$ SD	119 $\pm$ 33	123 $\pm$ 36	120 $\pm$ 34
Среднее значение на неделе 26 (LOCF) $\pm$ SD	119 $\pm$ 35	120 $\pm$ 35	121 $\pm$ 36
Среднее значение LS $\pm$ изменение SE от BL	-4 $\pm$ 3	-4 $\pm$ 3	-1 $\pm$ 3
Среднее значение LS [95% CI], лечение разница	-	0 [-6, 5]	-3 [-9, 3]
PPG через 2 часа после контрольного приема пищи, мг/дл*			
BL среднее значение (конец вводного периода) $\pm$ SD	254 $\pm$ 65	249 $\pm$ 63	262 $\pm$ 63
Среднее значение на неделе 26 (LOCF) $\pm$ SD	184 $\pm$ 70	220 $\pm$ 60	229 $\pm$ 69
Среднее значение LS $\pm$ изменение SE от BL	-66 $\pm$ 11	-28 $\pm$ 11	-25 $\pm$ 11
Среднее значение LS [95% CI], лечение разница	-	-37 [-59, -15]	-40 [-61, -19]
HbA_{1c} , %			
Среднее значение при скрининге (начало вводного периода) $\pm$ SD	8,5 $\pm$ 0,7	8,5 $\pm$ 0,7	8,5 $\pm$ 0,8
BL среднее значение (конец вводного периода) $\pm$ SD	7,8 $\pm$ 0,6	7,7 $\pm$ 0,6	7,8 $\pm$ 0,6
Среднее значение на неделе 26	7,2 $\pm$ 0,8	7,2 $\pm$ 0,8	7,0 $\pm$ 0,7
	-0,6 $\pm$ 0,1	-0,6 $\pm$ 0,1	-0,8 $\pm$ 0,1

(LOCF) $\pm$ SD Среднее значение LS $\pm$ изменение SE от BL Среднее значение LS [95% CI], лечение разница	-	-0,1 [†] [-0,2, 0,1]	0,2 [†] [0,1, 0,3]
Доза инсулина гларгина, ЕД/сутки Среднее значение при скрининге (начало вводного периода) $\pm$ SD BL среднее значение (конец вводного периода) $\pm$ SD Среднее значение на неделе 26 (LOCF) $\pm$ SD Среднее значение LS $\pm$ изменение SE от BL Среднее значение LS [95% CI], лечение разница Доза инсулина глутизина, ЕД/сутки Среднее значение на неделе 26 (LOCF)	41 $\pm$ 22 67 $\pm$ 32 67 $\pm$ 36 0,7 $\pm$ 1,0 - -	40 $\pm$ 22 65 $\pm$ 32 64 $\pm$ 36 -0,1 $\pm$ 1,0 0,8 [-1,4, 2,9] 10	39 $\pm$ 2 65 $\pm$ 27 61 $\pm$ 29 -3,1 $\pm$ 1,0 3,9 [1,7, 6,0] 20
Вес тела, кг BL среднее значение $\pm$ SD Среднее значение на неделе 26 (LOCF) $\pm$ SD Среднее значение LS $\pm$ изменение SE от BL Среднее значение LS [95% CI], лечение разница (p-значение по сравнению с ликсисенатидом)	90,1 $\pm$ 17,4 89,4 $\pm$ 18,1 -0,6 $\pm$ 0,3 - -	88,4 $\pm$ 15,9 89,3 $\pm$ 16,3 1,0 $\pm$ 0,3 -1,7 [-2,3, -1,1] (p<0,0001)	90,0 $\pm$ 17,2 91,3 $\pm$ 17,3 1,4 $\pm$ 0,3 -2,0 [-2,6, -1,4] (p<0,0001) [†]
Подтвержденная симптоматическая гипогликемия на неделе 26 % пациентов (p-значение по сравнению с ликсисенатидом) Количество явлений Количество явлений/пациенто-лет Расчетное соотношение уровня ликсисенатид: глутизин [95% CI] (p-значение по сравнению с ликсисенатидом) Тяжелая гипогликемия, количество пациентов с явлениями	31,5 325 2,2 - - 0	37,5 (p=0,144) 384 2,6 0,8 [0,5, 1,1] (p=0,123) 2	44,6 (p=0,001) 595 4,1 0,5 [0,3, 0,7] (p<0,0001) 0
АЕ со стороны желудочно-кишечного тракта, n (%) [‡] Тошнота Диарея Рвота	75 (25) 20 (7) 26 (9)	5 (2) 10 (3) 5 (2)	3 (1) 4 (1) 6 (2)

*Подгруппа популяции mITT, получавшая лечение ликсисенатидом или инсулином глутизином до завтрака;

[†] сопереверные конечные точки;

[‡] популяция для оценки безопасности. АЕ, нежелательные явления;

BL, начальный момент времени;

CI, доверительный интервал;

FPG, уровень глюкозы в плазме крови натощак;

HbA_{1c}, гликолизированный гемоглобин;

LOCF, перенос данных последнего наблюдения вперед;

LS, метод наименьших квадратов;

mITT, модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения;

PPG, уровень глюкозы после приема пищи;

QD, один раз в сутки;

SD, стандартное отклонение;

SE, стандартная ошибка;

TID, три раза в сутки.

Количество n для популяции mITT (все пациенты, которые получали ≥ 1 дозы исследуемого препарата, с оценкой в начальный момент времени и ≥ 1 оценкой после начального момента времени).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения сахарного диабета 2 типа, включающий введение фармацевтической комбинации содержащей

- (a) ликсисенатид или/и его фармацевтически приемлемую соль,
- (b) инсулин гларгин или/и его фармацевтически приемлемую соль, и

где, сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом базальным инсулином и одним-тремя противодиабетическими средствами для перорального применения отдельно, выбранными из группы, состоящей из сульфонилмочевины, ингибитора DPP-4 или глинида.

2. Способ по п.1, включающий введение фармацевтической комбинации, дополнительно включающей (c) метформин или/и его фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ по п.1 или 2, где сахарный диабет 2 типа подлежащий лечению, не контролируется должным образом соединением (b).

4. Способ по 2, где сахарный диабет 2 типа подлежащий лечению, не контролируется должным образом соединением (c).

5. Способ по любому из пп.1-4, где пациент, подлежащий лечению, имеет ожирение.

6. Способ по любому из пп.1-5, где возраст пациента, подлежащего лечению, составляет по меньшей мере 65 лет.

7. Способ по любому из пп.1-6, где перед началом терапии комбинацией по п.1 или 2 уровень глюкозы в плазме крови натощак у пациента составляет по меньшей мере 9 ммоль/л при лечении базальным инсулином и одним-тремя противодиабетическими средствами для перорального применения отдельно, выбранными из группы, состоящей из сульфонилмочевины, ингибитора DPP-4 и глинида отдельно.

8. Способ по любому из пп.1-7, где перед началом терапии комбинацией по п.1 или 2 концентрация глюкозы в плазме крови натощак у пациента находится в диапазоне 5,6-6,9 ммоль/л или концентрация глюкозы в плазме крови натощак у пациента составляет по меньшей мере 6,6 ммоль/л при лечении только соединением (b) и необязательно соединением (c).

9. Способ по любому из пп.1-8, где перед началом терапии комбинацией по п.1 или 2 значение HbA_{1c} у пациента составляет по меньшей мере 8,5% при лечении базальным инсулином и одним-тремя противодиабетическими средствами для перорального применения отдельно, выбранными из группы, состоящей только из сульфонилмочевины, ингибитора DPP-4 и глинида.

10. Способ по любому из пп.1-9, где перед началом терапии комбинацией по п.1 или 2 значение HbA_{1c} у пациента составляет по меньшей мере 7,5% при лечении соединением (b) и необязательно соединением (c) отдельно.

11. Способ по любому из пп.7-10, где базальный инсулин выбран из инсулина гларгина, инсулина детемира и инсулина изофана (инсулина NPH).

12. Способ по любому из пп.1-11, где пациент не получает сопутствующего лечения по меньшей мере одним из сульфонилмочевины, ингибитора DPP-4 и глинида.

13. Способ по любому из пп.1-12, где пациенту, подлежащему лечению, поставлен диагноз сахарного диабета 2 типа по меньшей мере за 1 год или по меньшей мере за 2 года до начала терапии соединениями (a), (b) и необязательно (c).

14. Способ по любому из пп.1-13, где введение комбинации предусматривает следующие стадии:

- (i) введение соединений (b) и (c) в течение по меньшей мере 4 недель, и
- (ii) продолжение лечения путем введения соединений (a), (b) и (c),

где количество соединения (b), подлежащего введению на стадии (i), корректируется таким образом, что заранее определяемый уровень глюкозы в плазме крови натощак и/или заранее определяемый уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле достигается или, по меньшей мере, приблизительно достигается.

15. Способ по п.14, где количество соединения (b), подлежащего введению на стадии (i), корректируется таким образом, что

(I) уровень глюкозы в плазме крови натощак и/или уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле, составляющий от приблизительно 4,4 ммоль/л до приблизительно 5,6 ммоль/л, и/или

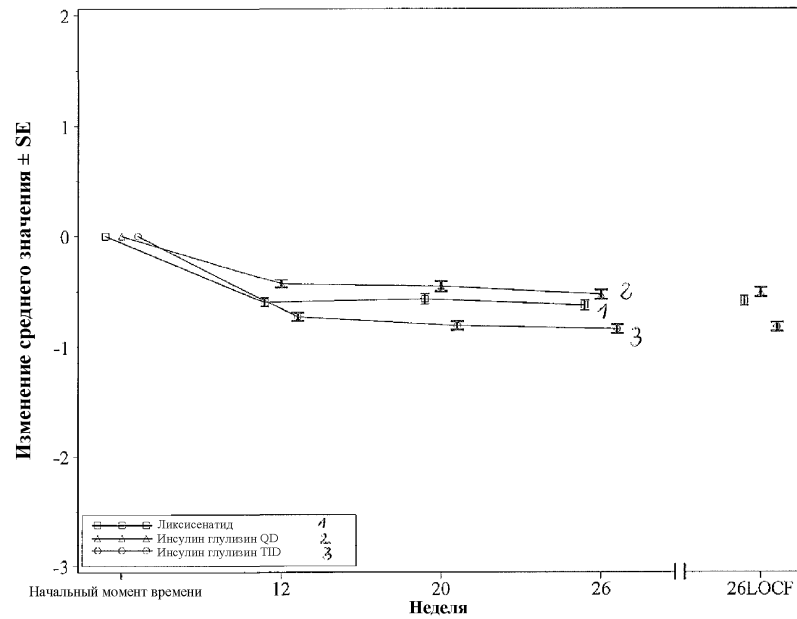
(II) уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле (SMPG), составляющий приблизительно 7,8 ммоль/л (или приблизительно 140 мг/дл) или меньше, достигается или по меньшей мере приблизительно достигается.

16. Способ по п.15, где уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле в (II) представляет собой уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 4 моментам времени или уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени.

17. Способ по любому из пп.2-16, где

(a) ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемая соль получены для парентерального введения,

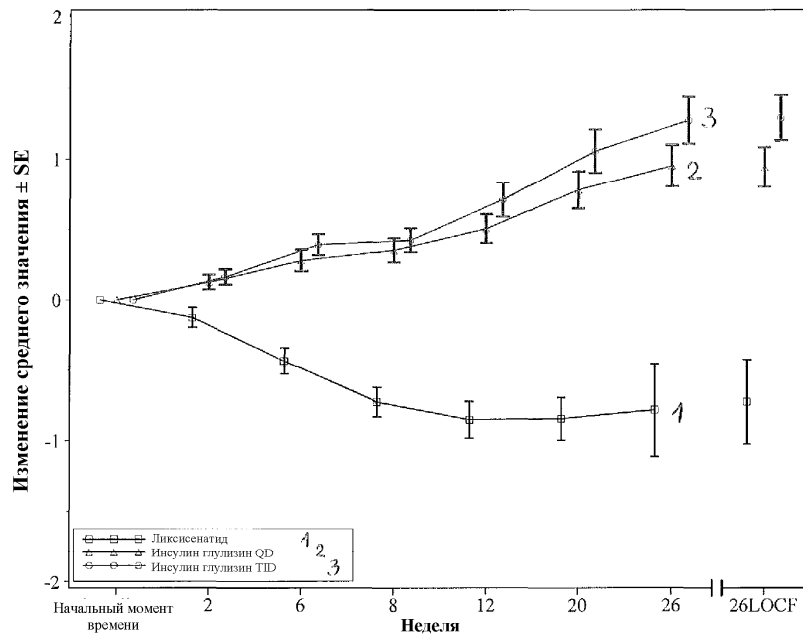
(b) инсулин гларгин и/или его фармацевтически приемлемая соль получены для парентерального введения.



LOCF = Перенос данных последнего наблюдения вперед.

Примечание: график включал измерения, полученные вплоть до 14 дней после последней инъекции исследуемого лекарственного средства.

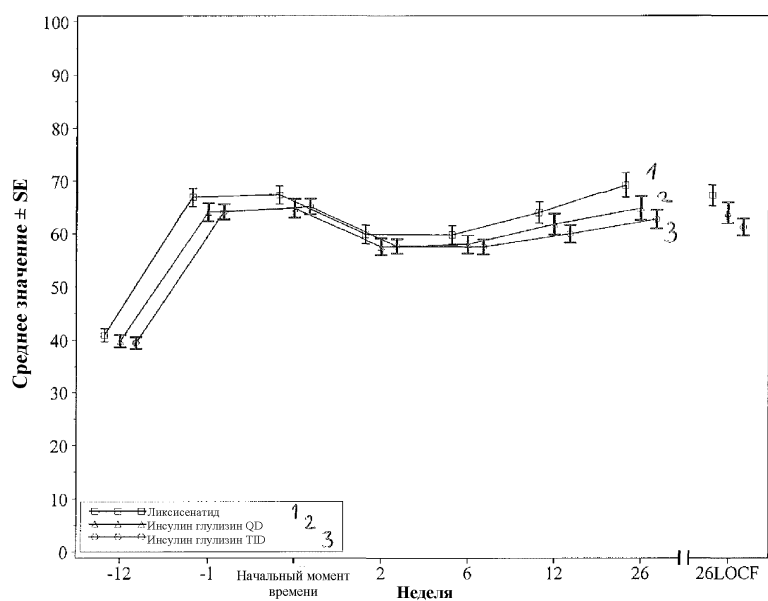
Фиг. 1. График среднего изменения значения HbA_{1c} (%) от начального момента времени при визите - популяция mITT



LOCF = Перенос данных последнего наблюдения вперед.

График включал измерения, полученные вплоть до 3 дней после последней инъекции исследуемого лекарственного средства.

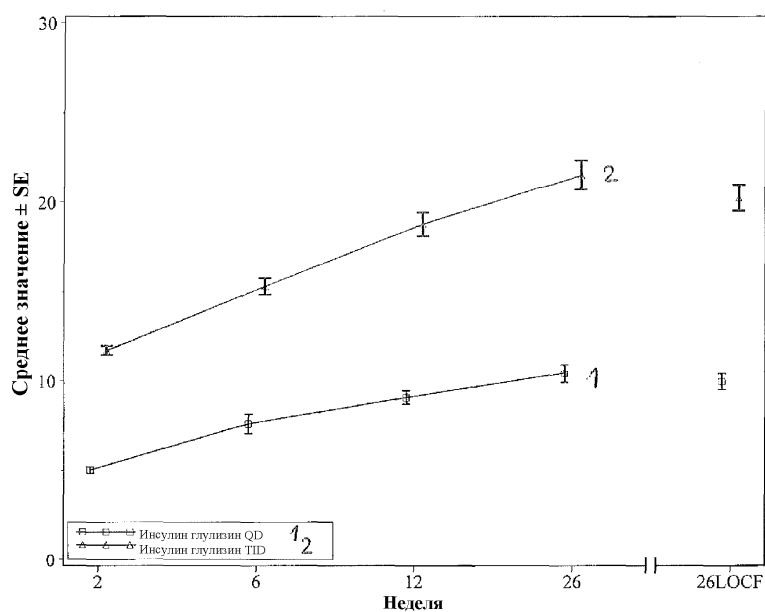
Фиг. 2. График среднего изменения веса тела (кг) от начального момента времени при визите - популяция mITT



LOCF = Перенос данных последнего наблюдения вперед.

Анализ включал измерения, полученные вплоть до даты последней инъекции исследуемого лекарственного средства. Дозу инсулина гларгина собирали в течение 3 различных дней в течение недели до визита, и представленные значения представляют собой среднее значение из собранных доз, за исключением недели - 12, когда дозу собирали только один раз во время визита.

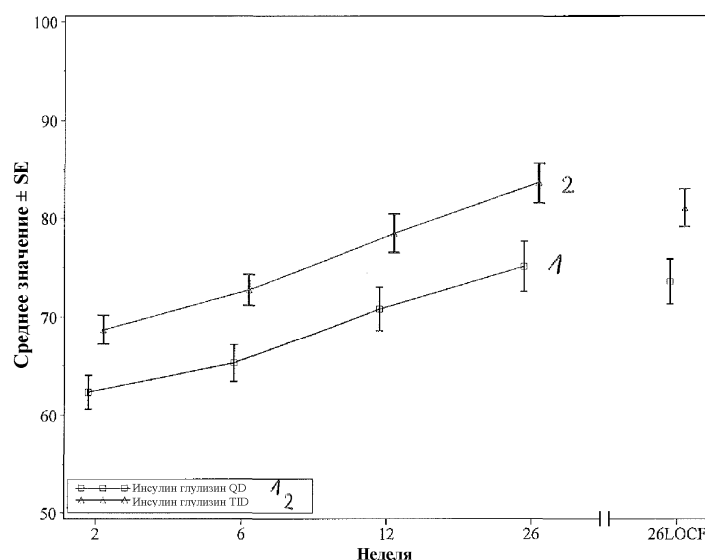
Фиг. 3. График среднего значения суточной дозы инсулина гларгина (ЕД) при визите - популяция mITT



LOCF = Перенос данных последнего наблюдения вперед.

Анализ включал измерения, полученные вплоть до даты последней инъекции исследуемого лекарственного средства. Дозы инсулина гларгина дней в собирали в течение 3 различных течение недели до визита, и представленные значения представляют собой среднее значение из собранных доз.

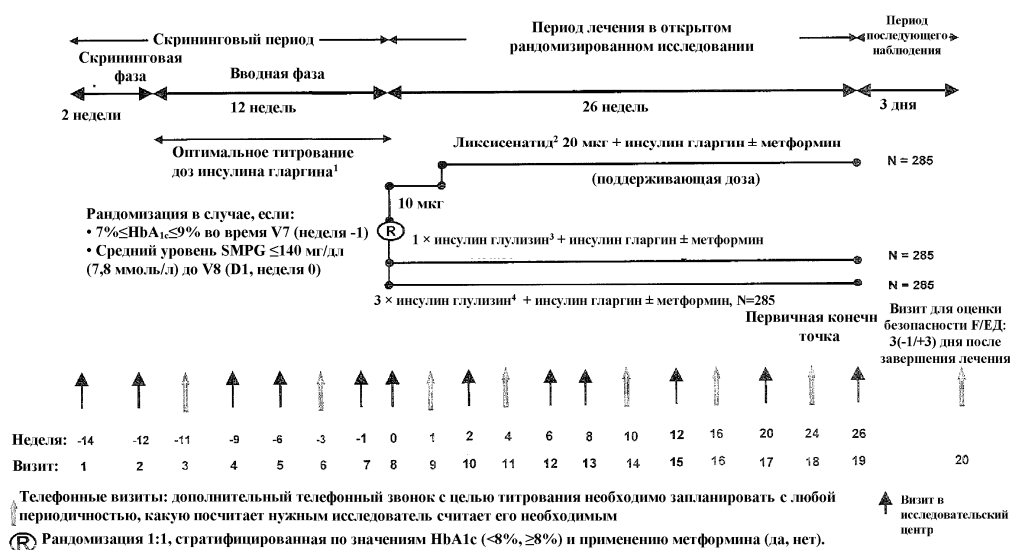
Фиг. 4. График среднего значения суточной дозы инсулина гларгина (ЕД) при визите - популяция mITT



LOCF = Перенос данных последнего наблюдения вперед.

Анализ включал измерения, полученные вплоть до даты последней инъекции исследуемого лекарственного средства. Общая доза инсулина представляет собой сумму из средней дозы инсулина гларгина и средней дозы инсулина глизина во время визита.

Фиг. 5. График среднего значения общей дозы инсулина (ЕД) при визите - популяция mITT



Фиг. 6. Графическое изображение плана исследования



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2