

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039114**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.06

(21) Номер заявки
201791296

(22) Дата подачи заявки
2015.12.10

(51) Int. Cl. **A61K 38/26** (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИИ С ПОСТОЯННЫМ СООТНОШЕНИЕМ ИНСУЛИН ГЛАРГИН/ЛИКСИСЕНАТИД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

(31) 14197685.2; 15193940.2

(32) 2014.12.12; 2015.11.10

(33) EP

(43) 2018.10.31

(86) PCT/EP2015/079285

(87) WO 2016/092026 2016.06.16

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

(72) Изобретатель:
Суами Элизабет, Сильвестр Луиз (FR)

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

(56) WO-A1-2011147980
WO-A2-2011144673

RIDDLE MATTHEW C. 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)", April 2013 (2013-04), DIABETES CARE SEP 2013, VOL. 36, NR. 9, PAGE(S) 2497-2503, XP002729330, ISSN: 1935-5548, figure 1 table 1 "Participants" on page 2498 and "Insulin dose" on page 2499

WO-A1-2014202483

(57) Изобретение относится к применению композиции из (a) 33 мкг/мл ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли и (b) 100 ЕД/мл инсулина гларгина и/или его фармацевтически приемлемой соли для получения композиции для лечения сахарного диабета 2 типа, где композиция вводится нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с метформином и/или его фармацевтически приемлемой солью. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета 2 типа, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, указанной выше композиции, и к применению комбинации, содержащей указанную выше композицию и фармацевтическую композицию, содержащую (a) 50 мкг/мл ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли и (b) 100 ЕД/мл инсулина гларгина и/или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного препарата для лечения сахарного диабета 2 типа, который вводится в комбинации с метформином и/или его фармацевтически приемлемой солью.

B1

039114

039114

B1

Настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид для лечения сахарного диабета 2 типа.

У здоровых лиц высвобождение инсулина поджелудочной железой строго связано с концентрацией глюкозы в крови. Повышенный уровень глюкозы в крови, возникающий после еды, 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 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 лекарственными средствами.

Повышенный уровень глюкозы в крови на протяжении нескольких лет без первичных симптомов представляет значительный риск для здоровья. Это может быть явно продемонстрировано крупномасштабным исследованием DCCT в США (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986), согласно которому хронически повышенные уровни глюкозы в крови являются главной причиной развития осложнений диабета. Примеры осложнений диабета представляют собой микро- и макрососудистые повреждения, которые зачастую манифестируют в виде ретинопатии, нефропатии или невропатии и приводят к слепоте, почечной недостаточности и потере конечностей и 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 настолько это возможно.

Определенный риск существует для пациентов с избыточным весом, страдающих от диабета 2 типа, например пациентов с индексом массы тела (BMI) ≥ 30 кг/м². У этих пациентов риски диабета перекрываются с рисками, связанными с избыточным весом, приводящими, например, к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами с диабетом 2 типа, имеющими нормальный вес. Таким образом, особенно необходимым лечить диабет у этих пациентов одновременно со снижением избыточного веса.

Метформин представляет собой гипогликемическое средство группы бигуанидов, применяемое в лечении инсулиннезависимого сахарного диабета (сахарного диабета 2 типа), не поддающегося коррекции путем модификации режима питания. Метформин улучшает 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 этих пациентов могут быть необходимы дополнительные меры для контроля сахарного диабета 2 типа.

Соединение дез-Pro³⁶-эксендин-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, ликсисенатид) представляет собой производное эксендина-4. Ликсисенатид 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 C-концевым усечением нативной последовательности эксендина-4. Ликсисенатид содержит шесть C-концевых остатков лизина, не присутствующих в эксендине-4.

В контексте настоящего изобретения ликсисенатид включает его фармацевтически приемлемые соли. Специалисту в данной области известны фармацевтически приемлемые соли ликсисенатида. Предпочтительная фармацевтически приемлемая соль ликсисенатида, применяемая в настоящем изобретении, представляет собой ацетат.

Инсулин гларгин представляет собой человеческий инсулин 31^B-32^B-ди-Arg, аналог человеческого инсулина с дополнительной заменой аспарагина в положении A21 на глицин. Инсулин гларгин также имеет название Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-человеческий инсулин. Согласно настоящему изобретению инсулин гларгин включает его фармацевтически приемлемые соли.

Инсулин гларгин раскрыт в US 5656722.

Lantus® представляет собой продукт на основе инсулина, содержащий инсулин гларгин, обеспечивающий 24-часовой запас базального инсулина после подкожной инъекции одной дозы.

Для дозы, составляющей 100 ЕД инсулина гларгина, требуется инъекция 1 мл Lantus® U100, поскольку каждый мл Lantus® U100 содержит 100 ЕД инсулина гларгина. 100 ЕД инсулина гларгина соответствуют 3,6378 мг инсулина гларгина.

В WO 2011/147980 раскрыта смесь для приготовления непосредственно перед применением, содержащая постоянную концентрацию инсулина гларгина и изменяемую концентрацию ликсисенатида. В данном документе также раскрыт иллюстративный препарат для смешивания непосредственно перед применением, содержащий 100 ЕД/мл инсулина гларгина и 66,67 мкг/мл (или 800/300×25 мкг/мл) ликсисенатида, 60,6 мкг/мл (или 800/330×25 мкг/мл) ликсисенатида, 55,56 мкг/мл (или 800/360×25 мкг/мл) ликсисенатида, 51,28 мкг/мл ликсисенатида (или 800/390×25 мкг/мл ликсисенатида), 47,62 мкг/мл (или 800/420×25 мкг/мл) ликсисенатида, 44,44 мкг/мл (или 800/450×25 мкг/мл) ликсисенатида, 41,67 мкг/мл (или 800/480×25 мкг/мл) ликсисенатида, 39,22 мкг/мл (или 800/510×25 мкг/мл) ликсисенатида, 37,04 мкг/мл (или 800/540×25 мкг/мл) ликсисенатида, 35,09 мкг/мл (или 800/570×25 мкг/мл) ликсисенатида или 33,33 мкг/мл (или 800/600×25 мкг/мл) ликсисенатида.

Настоящее изобретение относится к применению композиции из:

(а) 33 мкг/мл ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли и

(б) 100 ЕД/мл инсулина гларгина и/или его фармацевтически приемлемой соли

для получения композиции для лечения сахарного диабета 2 типа,

где композиция вводится нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с метформином и/или его фармацевтически приемлемой солью.

В одном из вариантов настоящего изобретения возраст пациента, подлежащего лечению, составляет по меньшей мере 50 лет.

В одном из вариантов настоящего изобретения пациент, подлежащий лечению, имеет ожирение.

В одном из вариантов настоящего изобретения пациент, подлежащий лечению, имеет индекс массы тела, составляющий по меньшей мере 30 кг/м², по меньшей мере 31 кг/м², по меньшей мере 32 кг/м² или по меньшей мере 33 кг/м².

В одном из вариантов настоящего изобретения сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью метформина в отдельности.

В одном из вариантов настоящего изобретения лечение с помощью по меньшей мере 1,5 г/день метформина не обеспечивает адекватный контроль сахарного диабета 2 типа.

В одном из вариантов настоящего изобретения пациент, подлежащий лечению, имеет значение HbA_{1c} в диапазоне по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8% или по меньшей мере 9% в пределах одного месяца до лечения композицией.

В одном из вариантов настоящего изобретения пациент, подлежащий лечению, имеет концентрацию глюкозы в плазме крови натощак, составляющую по меньшей мере 7 ммоль/л, по меньшей мере 8 ммоль/л, по меньшей мере 9 ммоль/л, по меньшей мере 10 ммоль/л или по меньшей мере 11 ммоль/л в пределах одного месяца до лечения композицией.

В одном из вариантов настоящего изобретения пациент, подлежащий лечению, имеет концентрацию глюкозы в плазме крови при самоконтроле, составляющую по меньшей мере 8 ммоль/л, по меньшей мере 9 ммоль/л, по меньшей мере 10 ммоль/л или по меньшей мере 11 ммоль/л в пределах одного месяца до лечения композицией.

В одном из вариантов настоящего изобретения пациент, подлежащий лечению, имеет уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи, составляющий по меньшей мере 12 ммоль/л, по меньшей мере 13 ммоль/л, по меньшей мере 14 ммоль/л, по меньшей мере 15 ммоль/л, по меньшей мере 16 ммоль/л или по меньшей мере 17 ммоль/л в пределах одного месяца до лечения композицией.

В одном из вариантов настоящего изобретения пациент, подлежащий лечению, имеет разницу между концентрацией глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи и концентрацией глюкозы в плазме крови за 30 мин до пробного приема пищи по меньшей мере 5 ммоль/л, по меньшей мере 5,5 ммоль/л, по меньшей мере 6 ммоль/л, по меньшей мере 6,5 ммоль/л или по меньшей мере 7 ммоль/л в пределах одного месяца до лечения композицией.

В одном из вариантов настоящего изобретения пациент, подлежащий лечению, не получает агонист рецептора GLP-1 и/или инсулин.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения сахарного диабета 2 типа, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей:

(а) 33 мкг/мл ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли и

(б) 100 ЕД/мл инсулина гларгина и/или его фармацевтически приемлемую соль,

где композиция вводится в комбинации с метформином или/и его фармацевтически приемлемой солью.

В одном из вариантов предложенного способа доза инсулина гларгина составляет от 0,25 до 1,5 ЕД/кг веса тела.

В одном из вариантов предложенного способа доза ликсисенатида составляет от 0,05 до 0,5 мкг/кг веса тела.

В одном из вариантов предложенного способа композиция вводится парентерально.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению комбинации, содержащей:

(I) фармацевтическую композицию, содержащую:

- (a) 50 мкг/мл ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли и
- (b) 100 ЕД/мл инсулина гларгина и/или его фармацевтически приемлемой соли; и
- (II) фармацевтическую композицию, содержащую:

- (a) 33 мкг/мл ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли и
- (b) 100 ЕД/мл инсулина гларгина и/или его фармацевтически приемлемой соли,

для получения лекарственного препарата для лечения сахарного диабета 2 типа, который вводится в комбинации с метформином и/или его фармацевтически приемлемой солью.

В примере 1, иллюстрирующем настоящее изобретение, описано рандомизированное, 30-недельное, контролируемое по активному препарату, открытое, с 2 группами лечения, параллельно-групповое, мультицентровое исследование, обеспечивающее сравнение эффективности и безопасности комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид с инсулином гларгином, вместе с применением метформина или без него, у пациентов с T2DM. В данном исследовании применяют (I) фармацевтическую композицию, содержащую 100 ЕД/мл инсулина гларгина и 50 мкг/мл ликсисенатида, и (II) фармацевтическую композицию, содержащую 100 ЕД/мл инсулина гларгина и 33 мкг/мл ликсисенатида. Кроме того, применяют комбинацию (I) и (II).

В примере 2, иллюстрирующем настоящее изобретение, описано рандомизированное клиническое исследование с 3 группами лечения, обеспечивающее сравнение эффективности и безопасности комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид с инсулином гларгином в отдельности и с ликсисенатидом в отдельности наряду с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

В примере 2 продемонстрировано статистическое преимущество комбинации с постоянным соотношением по сравнению с инсулином гларгином в отношении изменения уровня HbA1c, а также статистическое преимущество комбинации с постоянным соотношением по сравнению с ликсисенатидом (табл. 9 из примера 2).

В примере 2 продемонстрировано, что значительно больше пациентов, которых лечили комбинацией с постоянным соотношением, достигали уровней HbA1c < 7% и HbA1c ≤ 6,5% по сравнению с пациентами, получавшими инсулин гларгин или ликсисенатид (табл. 10 из примера 2).

В примере 2 продемонстрировано, что лечение составом с постоянным соотношением значительно улучшает гликемический контроль после приема пищи, отклонение уровня глюкозы через 2 ч в значительной степени нормализовалось по сравнению с лечением с помощью инсулина гларгина (табл. 11 из примера 2). Улучшение под действием состава с постоянным соотношением доз также наблюдали для уровня глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи (PPG) по сравнению с ликсисенатидом и инсулином гларгином (табл. 12).

Вес тела снижался в группах комбинации с постоянным соотношением и ликсисенатида и повышался в группе инсулина гларгина. Статистически значимое отличие в изменении веса тела было обнаружено у группы комбинации с постоянным соотношением и группы инсулина гларгина (табл. 13).

Снижения уровней глюкозы в плазме крови натощак (FPG) были аналогичными в группе комбинации с постоянным соотношением и группе инсулина гларгина, и они были значительно ниже в группе ликсисенатида (табл. 14).

Пациенты, которых лечили комбинацией с постоянным соотношением, характеризовались статистически значимым большим снижением среднего значения концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени по сравнению с пациентами, которых лечили инсулином гларгином, и пациентами, которых лечили ликсисенатидом соответственно (табл. 15).

В клиническом исследовании, описанном в примере 2, более высокая доля пациентов достигала комбинированной конечной точки уровень HbA1 < 7,0% без прибавления веса тела в группе комбинации с постоянным соотношением по сравнению с группой инсулина гларгина и группой ликсисенатида (табл. 16). Больше пациентов достигали тройной комбинированной конечной точки уровень HbA1c < 7,0% без прибавления веса тела и без задokumentированной (концентрация глюкозы в плазме крови ≤ 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) симптоматической гипогликемии на протяжении исследования в группе композиции с постоянным соотношением доз по сравнению с группой инсулина гларгина и группой ликсисенатида соответственно (табл. 17).

Таким образом, комбинация с постоянным соотношением, добавленная к метформину для пациентов, у которых метформин со вторым пероральным противодиабетическим лекарственным средством (OAD) или без него не обеспечивает должный контроль, в значительной степени нормализовала уровень HbA1c и снижала отклонения уровня глюкозы через 2 ч и PPG через 2 ч, среднее значение концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени и вес тела по сравнению с инсулином гларгином. Комбинация также в значительной степени нормализовала уровни HbA1c, FPG и среднее значение концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени в сравнении с ликсисенатидом.

Преимущества начала лечения с применения комбинации с постоянным соотношением по сравнению с началом лечения с применения любого компонента в отдельности у пациентов, у которых пероральное противодиабетическое лекарственное средство не обеспечивает должный контроль, следовательно, подтверждаются на основе преимуществ, продемонстрированных для уровня HbA1c и веса тела в

сравнении с инсулином гларгином и для уровня HbA1c, FPG и переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта в сравнении с ликсисенатидом.

В примере 3, иллюстрирующем настоящее изобретение, описано рандомизированное клиническое исследование с 2 группами лечения, обеспечивающее сравнение эффективности и безопасности комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид и инсулина гларгина совместно с приемом метформина или без него у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Комбинация с постоянным соотношением совместно с приемом метформина или без него для пациентов, у которых базальный инсулин вместе с пероральными противодиабетическими лекарственными средствами или без них не обеспечивает должный контроль, значительно улучшала уровень HbA1c (табл. 8 из примера 3), позволила большему числу пациентов достичь целевого уровня HbA1c при лечении (табл. 9), снижала отклонения уровня глюкозы через 2 ч (табл. 10) и PPG через 2 ч (табл. 11), среднее значение концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени (табл. 13) и вес тела (табл. 12) в сравнении с инсулином гларгином.

Фармацевтическую композицию или комбинацию, как описано в данном документе, можно вводить в комбинации с метформином и/или его фармацевтически приемлемой солью, в частности, в качестве дополнения к лечению метформином и/или его фармацевтически приемлемой солью. "Метформин" является международным непатентованным названием 1,1-диметилбигуанида (номер CAS 657-24-9). Согласно настоящему изобретению термин "метформин" включает любую его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно настоящему изобретению метформин можно вводить перорально. Специалисту в данной области известны составы метформина, подходящие для лечения диабета 2 типа путем перорального введения. Метформин можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве, достаточном для индуцирования терапевтического эффекта. Метформин можно вводить в дозе, составляющей по меньшей мере 1,0 г/день или по меньшей мере 1,5 г/день. Для перорального введения метформин может быть составлен в виде твердой лекарственной формы, такой как таблетка или пилюля. Метформин может быть составлен с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями, адьювантами или/и вспомогательными веществами.

Согласно настоящему изобретению термины "дополнение", "дополнительное лечение", "дополнительная терапия" и "наряду с" относятся к лечению сахарного диабета 2 типа с помощью метформина и композиции по настоящему изобретению, как описано в данном документе. Композицию по настоящему изобретению и метформин можно вводить с помощью разных путей введения. Метформин можно вводить перорально, а композицию по настоящему изобретению можно вводить парентерально.

"Концентрация глюкозы в плазме крови при самоконтроле (SMPG)", используемая в данном документе, в частности, представляет собой "концентрацию глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени". "Концентрация глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени", в частности, относится к измерению уровня глюкозы в плазме крови семь раз в день и расчета на этом основании среднего значения концентрации глюкозы в плазме крови. Значение "концентрации глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени" представляет собой, в частности, среднее значение концентрации глюкозы в плазме крови, включая состояния натощак и после приема пищи. В частности, измерения концентрации глюкозы в плазме крови осуществляют перед завтраком, после завтрака (например, через 2 ч после завтрака), перед ланчем, после ланча (например, через 2 ч после ланча), перед обедом, после обеда (например, через 2 ч после обеда) и перед сном. Лечение с помощью комбинации по настоящему изобретению, описанной в данном документе, может обеспечивать нормализацию концентрации глюкозы в плазме крови при самоконтроле.

Согласно настоящему изобретению отклонение уровня глюкозы представляет собой, в частности, разница между концентрацией глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи и концентрацией глюкозы в плазме крови за 30 мин до пробного приема пищи (отклонение уровня глюкозы через 2 ч после приема пищи). Согласно настоящему изобретению отклонение уровня глюкозы может также быть рассчитано как разница между концентрацией глюкозы в плазме крови через 30 мин или 1 ч после приема пищи и концентрацией глюкозы в плазме крови за 30 мин до пробного приема пищи (отклонение уровня глюкозы через 30 мин или 1 ч после приема пищи). Предпочтительно, чтобы отклонение уровня глюкозы представляло собой отклонение уровня глюкозы через 2 ч после приема пищи.

"После приема пищи" представляет собой термин, который хорошо известен специалисту в области диабетологии. Термин "после приема пищи" описывает, в частности, фазу после приема пищи и/или воздействия глюкозы в экспериментальных условиях. У здорового человека данная фаза характеризуется повышением и последующим снижением концентрации глюкозы в крови. Термин "после приема пищи" или "фаза после приема пищи", как правило, заканчивается в пределах 2 ч после приема пищи и/или воздействия глюкозы. Согласно настоящему изобретению термин "уровень глюкозы в плазме крови после приема пищи" представляет собой, в частности, уровень глюкозы в плазме крови через 30 мин, 1 ч или 2 ч после приема пищи, т.е. уровень глюкозы в плазме крови после приема пищи, определяемый через 30 мин, 1 ч или 2 ч после приема пищи и/или воздействия глюкозы. В частности, концентрация глюкозы в плазме крови после приема пищи представляет собой концентрацию глюкозы в плазме крови через 2 ч

после приема пищи.

Согласно настоящему изобретению композиция, описанная в данном документе, может содержать по меньшей мере один из подходящих фармацевтически приемлемых носителей, адъювантов и/или вспомогательных веществ.

Композицию, описанную в данном документе, можно вводить парентерально, например путем инъекции (такой как внутримышечная или подкожная инъекция). Известны подходящие инъекционные устройства, также называемые "шприц-ручки", содержащие картридж, содержащий активный ингредиент, и инъекционную иглу.

Фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, может обеспечиваться внутри контейнера, например ампулы, флакона или "шприц-ручки", как описано в данном документе, для применения пациентом. Например, фармацевтическая композиция, представляющая собой жидкий состав, может обеспечиваться внутри флакона. Из такого флакона пациент может набрать необходимую дозу в шприц (в частности, шприц однократного использования). В частности, комбинация по настоящему изобретению может обеспечиваться в шприц-ручке.

Композицию, описанную в данном документе, можно вводить путем одной инъекции в сутки.

Согласно настоящему изобретению композиция, описанная в данном документе, может представлять собой жидкую композицию. Специалисту в данной области известны жидкие композиции ликсисенатида, подходящие для парентерального введения. Специалисту в данной области также известны жидкие композиции инсулина гларгина, подходящие для парентерального введения. Жидкая композиция по настоящему изобретению может иметь кислый или физиологический pH. Кислый pH предпочтительно находится в диапазоне pH 1-6,8, pH 3,5-6,8 или pH 3,5-5. Физиологический pH предпочтительно находится в диапазоне pH 2,5-8,5, pH 4,0-8,5 или pH 6,0-8,5. pH можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемой разбавленной кислоты (как правило, HCl) или фармацевтически приемлемого разбавленного основания (как правило, NaOH).

Жидкая композиция по настоящему изобретению может содержать подходящий консервант. Подходящий консервант может быть выбран из фенола, м-крезола, бензилового спирта и сложного эфира парагидроксibenзойной кислоты. Предпочтительным консервантом является м-крезол.

Жидкая композиция по настоящему изобретению 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. Предпочтительное средство, регулирующее тоничность, представляет собой глицерин.

Жидкая композиция по настоящему изобретению может содержать метионин в концентрации от 0,5 до 20 мкг/мл, предпочтительно от 1 до 5 мкг/мл. Предпочтительно жидкая композиция содержит L-метионин.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими фигурами и примерами.

Объяснение условных обозначений (пример 2).

Фиг. 1. Среднее значение уровня HbA1c (%) при визите - популяция mITT. S - скрининг (неделя -6), R - вводная фаза (неделя -1), В - начальный момент времени, LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед. INS/LIXI - комбинация с постоянным соотношением, INS - инсулин гларгин, LIXI - ликсисенатид. Примечание: график включает все запланированные измерения, полученные на протяжении исследования, в том числе полученные после прекращения приема IMP или введения средства неотложной терапии.

Фиг. 2. Среднее изменение уровня HbA1c (%) от начального момента времени при визите - популяция mITT. В - начальный момент времени, LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед. INS/LIXI - комбинация с постоянным соотношением, INS - инсулин гларгин, LIXI - ликсисенатид. Примечание: график включает все запланированные измерения, полученные на протяжении исследования, в том числе полученные после прекращения приема IMP или введения средства неотложной терапии.

Фиг. 3. Средний вес тела (кг). В - начальный момент времени, LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед. INS/LIXI - комбинация с постоянным соотношением, INS - инсулин гларгин, LIXI - ликсисенатид. Анализ включал все запланированные измерения, полученные на протяжении исследования, в том числе полученные после прекращения приема IMP или введения неотложной терапии.

Фиг. 4. Среднее значение уровня глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л/[мг/дл]) при визите - популяция mITT. S - скрининг (неделя -6), R - вводная фаза (неделя -1), В - начальный момент времени, LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед. INS/LIXI - комбинация с постоянным соотношением, INS - инсулин гларгин, LIXI - ликсисенатид. Анализ включал все запланированные измерения, полученные на протяжении исследования, в том числе полученные после прекращения приема IMP или введения неотложной терапии.

Фиг. 5. Среднее значение уровня глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л/[мг/дл]) от начального момента времени при визите - популяция mITT. В - начальный момент времени, LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед. INS/LIXI - комбинация с постоянным соотношением, INS - инсулин

гларгин, LIXI - ликсисенатид. Анализ включал все запланированные измерения, полученные на протяжении исследования, в том числе полученные после прекращения приема IMP или введения неотложной терапии.

Фиг. 6. Среднее значение уровня SMPG в профиле по 7 моментам времени (ммоль/л/[мг/дл]) в начальный момент времени и на неделе 30. SMPG - концентрация глюкозы в плазме крови при самоконтроле. INS/LIXI - комбинация с постоянным соотношением, INS - инсулин гларгин, LIXI - ликсисенатид. Анализ включал все запланированные измерения, полученные на протяжении исследования, в том числе полученные после прекращения приема IMP или введения неотложной терапии.

Фиг. 7. Среднее значение усредненной суточной дозы инсулина гларгина (ЕД) при визите. LOCF-перенос данных последнего наблюдения вперед. INS/LIXI - комбинация с постоянным соотношением, INS - инсулин гларгин, LIXI - ликсисенатид. Анализ включал запланированные измерения, полученные до даты последней инъекции IMP, в том числе полученные после введения неотложной терапии.

Фиг. 8. Графическое изображение плана исследования из примера 2:

* - применение сульфонилмочевины, глинида, SGLT-2i или ингибитора DPP4 будет прекращено при V2; суточная доза метформина будет повышена во время вводной фазы до конечной суточной дозы, составляющей по меньшей мере 2000 мг или до переносимой дозы;

** - применение инсулина гларгина будут начинать из расчета 10 ЕД на протяжении первой недели, а затем оптимизировать и индивидуально титровать на протяжении всего исследования для достижения и поддержания уровня SMPG натощак: 80-100 мг/дл (4,4-5,6 ммоль/л) без гипогликемии;

*** - лечение при помощи комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид будут начинать с использованием шприц-ручки А. Начальная суточная доза инсулина гларгина, подлежащая введению на протяжении первой недели лечения, будет составлять 10 ЕД: это соответствует начальной ассоциированной дозе 5 мкг ликсисенатида в соответствии с постоянным соотношением 2 ЕД/1 мкг, применяемом в шприц-ручке А. После этого дозы будут индивидуально титровать на протяжении всего исследования для достижения и поддержания уровня SMPG натощак: 80-100 мг/дл (4,4-5,6 ммоль/л) без гипогликемии.

Фиг. 9. График среднего значения уровня HbA1c (%) при визите - популяция mITT. S - скрининг (неделя -8), R - вводная фаза (неделя -1), В - начальный момент времени, LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед. INS/LIXI - комбинация с постоянным соотношением, INS - инсулин гларгин. Примечание: график включает все запланированные измерения, полученные на протяжении исследования, в том числе полученные после прекращения приема IMP или введения средства неотложной терапии.

Фиг. 10. График среднего изменения уровня HbA1c (%) от начального момента времени при визите - популяция mITT. В - начальный момент времени, LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед. INS/LIXI - комбинация с постоянным соотношением, INS - инсулин гларгин. Примечание: график включает все запланированные измерения, полученные на протяжении исследования, в том числе полученные после прекращения приема IMP или введения средства неотложной терапии.

Фиг. 11. График среднего изменения веса тела (кг) от начального момента времени при визите - популяция mITT. В - начальный момент времени, LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед. INS/LIXI - комбинация с постоянным соотношением, INS - инсулин гларгин. Анализ включал все запланированные измерения, полученные на протяжении исследования, в том числе полученные после прекращения приема IMP или введения неотложной терапии.

Фиг. 12. График средних значений уровня SMPG в профиле по 7 моментам времени в начальный момент времени и на 30 неделе - популяция mITT. SMPG - концентрация глюкозы в плазме крови при самоконтроле. INS/LIXI - комбинация с постоянным соотношением, INS - инсулин гларгин. Анализ включал все запланированные измерения, полученные на протяжении исследования, в том числе полученные после прекращения приема IMP или введения неотложной терапии.

Фиг. 13. График средней суточной дозы инсулина гларгина (ЕД) при визите - популяция mITT. Неделя - 6 - первая неделя вводной фазы, В - начальный момент времени, LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед. INS/LIXI - комбинация с постоянным соотношением, INS - инсулин гларгин. Анализ включал запланированные измерения, полученные до даты последней инъекции IMP, в том числе полученные после введения неотложной терапии.

Фиг. 14. График среднего значения уровня глюкозы в плазме крови натощак при визите - популяция mITT. S - скрининг (неделя -8), R - вводная фаза (неделя -1), В - начальный момент времени, LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед. INS/LIXI - комбинация с постоянным соотношением, INS - инсулин гларгин. Анализ включал все запланированные измерения, полученные на протяжении исследования, в том числе полученные после прекращения приема IMP или введения неотложной терапии.

Фиг. 15. Графическое изображение плана исследования из примера 1.

¹ - инсулин гларгин следует вводить путем подкожной инъекции один раз в сутки. Время инъекции (в любое время суток, в одно и то же время каждые сутки) будет определено при визите 2, и оно должно оставаться примерно одинаковым на протяжении всего исследования (на протяжении вводной фазы для всех пациентов и также на протяжении периода рандомизированного лечения для пациентов, рандомизи-

рованных в группу лечения инсулином гларгином);

² - комбинацию с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид следует вводить путем инъекции один раз в сутки в пределах одного часа до завтрака;

³ - лечение любым пероральным противодиабетическим средством, отличным от метформина, если оно имело место, оно будет прекращено в момент визита 2.

Пример 1.

Рандомизированное, 30-недельное, контролируемое по активному препарату, открытое, с 2 группами лечения, параллельно-групповое, мультицентровое исследование, обеспечивающее сравнение эффективности и безопасности комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид с инсулином гларгином, вместе с метформином или без него, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

СОЕДИНЕНИЕ: комбинация НОЕ901 (инсулин гларгин) / АВЕ0010 (ликсисенатид)	
ЗАГЛОВОК	Рандомизированное, 30-недельное, контролируемое по активному препарату, открытое, с 2 группами лечения, параллельно-групповое, мультицентровое исследование, обеспечивающее сравнение эффективности и безопасности комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид с инсулином гларгином с метформином или без него у пациентов с Т2ДМ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬ/ МЕСТОПОЛОЖЕНИЕ ИСПЫТАНИЙ	Международное
ФАЗА РАЗРАБОТКИ	Фаза III
ЦЕЛЬ(И) ИССЛЕДОВАНИЯ	<p>Первичная цель:</p> <p>Демонстрация в течение более 30 недель превосходства комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид по сравнению с инсулином гларгином с метформином или без него в отношении снижения HbA_{1c} у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.</p> <p>Вторичная цель(и)</p> <p>Оценка в течение более 30 недель эффектов комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид по сравнению с инсулином гларгином при помощи:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Процентной доли пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни HbA_{1c}; • Гликемического контроля в отношении приемов пищи, оцененного по уровню глюкозы в плазме крови и уровню глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи (PPG) в ходе стандартизированного пробного приема пищи; • Определения веса тела; • Профиля концентрации глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени SMPG; • Процентной доли пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни HbA_{1c} без прибавления веса тела и/или задокументированной симптоматической гипогликемии; • Дозы инсулина гларгина; • Концентрации глюкозы в плазме крови натощак (FPG). <p>Оценка безопасности и переносимости в каждой группе лечения.</p> <p>Оценка появления антител к инсулину и антител к ликсисенатиду (группа лечения при помощи комбинации с постоянным соотношением последних).</p> <p>Оценка общей и активной концентрации ликсисенатид в плазме до и после инъекции (группа лечения при помощи комбинации с постоянным соотношением).</p> <p>Оценка эффектов лечения в каждой группе лечения на отмечаемые пациентом исходы (PRO), измеренные посредством следующих вопросников:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Относящаяся к лечению мера влияния - диабет (TRIM-D) • EuroQoL-5D (EQ-5D) • Влияние веса на качество жизни (IWQoL-Lite) <p>Оценка общего ответа пациентов на лечение в каждой группе лечения с применением оценочной шкалы эффективности лечения, рассчитанной на пациента и врача</p>

Краткое описание клинического исследования

<p>ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ</p>	<p>Открытое, рандомизированное 1:1, контролируемое по активному препарату, с 2 группами лечения, с 30-недельной продолжительностью лечения, параллельно-групповое международное и мультицентровое исследование для сравнения комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисепаид и инсулина гларгина.</p> <p>Рандомизация будет стратифицирована по значению HbA_{1c} при визите 5 (неделя -1) (<8% и >8%) и использовании метформина при скрининге (Y, N).</p> <p>Исследование будет состоять из 3 периодов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Период скрининга длительностью до 8 недель, который включает <ul style="list-style-type: none"> - фазу скрининга длительностью до 2 недель. Вводный визит можно проводить менее чем через 2 недели после скринингового визита, если имеются лабораторные данные. - вводную фазу длительностью 6 недель. Переход на (при необходимости) и/или оптимизация дозы инсулина гларгина, продолжение приема метформина (при необходимости) и остановка приема сульфонилмочевины (SU), глинида, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2) или ингибитора дипептидил-пептидазы-4 (DPP-4), если ранее принимался на V2. • 30-недельный период рандомизированного лечения в открытом режиме <ul style="list-style-type: none"> - В конце скринингового периода пациенты, у которых HbA_{1c} составляет $\geq 7\%$ и $\leq 10\%$, чье среднее значение $SMFG$ паточак, рассчитанное в соответствии с самостоятельными измерениями за 7 дней до визита рандомизации, составляет ≤ 140 мг/дл (7,8 ммоль/л) и чья суточная доза инсулина гларгина составляет > 20 ЕД или < 50 ЕД, войдут в 30-недельный период рандомизированного лечения в открытом режиме со сравнением комбинации с постоянным соотношением ликсисепаид/инсулин гларгин с инсулином гларгин (+ метформин для обеих видов лечения). • 3-дневный период последующего наблюдения после лечения для всех пациентов после окончательного прекращения IMP (за исключением пациентов, преждевременно прекративших исследуемый вид лечения; пациенты должны продолжить свое участие в исследовании до запланированной даты завершения исследования).
<p>ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ</p> <p>Основные критерии отбора</p>	<p>Критерии включения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с сахарным диабетом типа 2, диагностированным по меньшей мере за 1 год до скринингового визита. • Пациенты, получавшие лечение базальным инсулином в течение по меньшей мере 6 месяцев до скринингового визита. • Пациенты, получавшие лечение по стабильной схеме введения базального инсулина в течение по меньшей мере 3 месяцев до скринингового визита (т.е. тип инсулина и время/частота инъекции). • Общая суточная доза базального инсулина должна быть стабильной ($\pm 20\%$) и составлять от 15 до 40 ЕД/сутки по меньшей мере 2 месяца до скринингового визита. • Пациенты, получавшие лечение базальным инсулином в отдельности или в комбинации со стабильной дозой от 1 до 2 ОАД в течение по меньшей мере 3 месяцев до скринингового визита, которые могут представлять собой: метформин (≥ 1500 мг/сутки или максимальная переносимая доза), сульфонилмочевину, глинид, ингибитор дипептидил-пептидазы-4 или ингибитор SGLT-2. • Пациенты с $FCG < 180$ мг/дл (10,0 ммоль/л) на скрининговом визите. • Подписавшие письменное информированное согласие. <p>Критерии исключения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Возраст ниже установленного для взрослых на момент скринингового визита. • HbA_{1c} на момент скринингового визита $< 7,5\%$ и $> 10\%$. • Беременность или лактация, женщины со способностью к деторождению, не применяющие эффективный способ контрацепции. • Применение других оральных или инъекционных глюкозолонигающих средств, в отличие от указанных в критериях включения в течение 3 месяцев до скрининга. • Предыдущее использование схемы введения инсулина, отличной от таковой для базального инсулина (например, продленного или предварительно смешанного инсулина) более 3 месяцев назад.

	<p>Примечание: Краткосрочное лечение в связи с интеркуррентным заболеванием, в том числе гастроинтестинальным, допускается по усмотрению исследователя</p> <ul style="list-style-type: none"> • Прекращение предыдущего лечения GLP-1 RA в связи с проблемой безопасности/переносимости или отсутствием эффективности • Результаты лабораторных исследований на скрининговом визите, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> • Амилаза и/или липаза более чем в 3 раза превышает верхний предел нормального лабораторного диапазона (ULN); • ALT или AST > 3ULN; • Кальцитонин > 20 пг/мл (5,9 пмоль/л); • Положительный тест на беременность. • Любые противопоказания к применению метформина в соответствии с региональным вариантом инструкции по применению (например, почечная недостаточность, определяемая по уровню креатинина > 1,4 мг/дл у женщин, > 1,5 мг/дл у мужчин или клиренсу креатинина < 60 мл/мин и т. д.), при условии, что пациенту назначен метформин. • Пациент, страдающий почечной недостаточностью с клиренсом креатинина < 30 мл/мин (при использовании формулы Кокрофта и Голта) или терминальная стадия почечной недостаточности у пациентов, не получавших метформин. • Противопоказания к применению инсулина гларгина или ликсисенатида. В анамнезе реакции гиперчувствительности к инсулину гларгину, ликсисенатиду или любому из наполнителей. • В анамнезе аллергическая реакция на любой НП-1 RA или инсулин гларгин или на метакрезол. • Случай медуллярного рака щитовидной железы (МТС) или генетического состояния, которое предрасполагает к МТС (например, множественные эндокринные синдромы неоплазии), в личном или близкородственном семейном анамнезе. • Случай панкреатита (за исключением случаев, когда панкреатит был связан с желчнокаменной болезнью и холецистэктомия уже была выполнена), хронического панкреатита, панкреатита во время предыдущего лечения посредством инкретиновой терапии, панкреатэктомии, желудочных/гастрологических хирургических операций в анамнезе. <p>Критерии исключения при рандомизации в конце скринингового периода:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} < 7% или > 10% на момент визита 5 (неделя -1). • Среднее значение SMPG натощак, рассчитанное в соответствии с самостоятельными измерениями за 7 дней недели до визита рандомизации (V6) составляет >140 мг/дл (7,8 ммоль/л). • Средняя суточная доза инсулина гларгина < 20 ЕД или > 50 ЕД, рассчитанная за последние три дня недели до визита 6. • Уровень амилазы и/или липазы > 3 ULN на момент визита 5 (неделя -1).
Общее ожидаемое количество пациентов	Примерно 700 рандомизированных пациентов (350 на группу).
ЦЕЛЬ(И) ИССЛЕДОВАНИЯ	
Исследуемый медицинский продукт (исследуемые медицинские продукты): Состав	<p>Изучаемое лекарственное средство:</p> <p>Комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид</p> <p>Комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид предоставляется в виде стерильного водного раствора в предварительно заправленном одноразовом инжекторе типа шприц-ручка SoloStar® (100 г/мл инсулина гларгина с ликсисенатидом 33 или 50 мкг/мл в зависимости от шприц-ручки)</p> <p>Инжектор типа шприц-ручка:</p> <p>Комбинированный препарат будет самонастраивать при помощи предварительно заполненного одноразового инжектора типа шприц-ручка SoloStar®.</p> <p>Доза комбинации будет оттитрована в зависимости от потребностей в инсулине гларгине пациента. На указателе дозы в шприц-ручке указывается только доза инсулина гларгина. Доза (мг) ликсисенатида не указана на указателе дозы. Несмотря на то, что ликсисенатид предварительно смешивается в картридже. Доза ликсисенатида увеличивается или уменьшается одновременно с любым изменением дозы инсулина гларгина, а также зависит от постоянного отношения инсулин гларгин/ликсисенатид в комбинированном препарате.</p>

	<p>Для обеспечения титрования инсулина гларгина от 10 до 60 ЕД при использовании лимитирующей дозы ликсисенатида до 20 мкг/день будут использоваться две шприц-ручки с различными постоянными соотношениями инсулин гларгин/ликсисенатид.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Шприц-ручка А (желтая этикетка, желтая кнопка дозатора): предварительно заполненный одноразовый инжектор типа шприц-ручка SoloStar®, содержащий 3 мл стерильного раствора 100 ЕД/мл инсулина гларгина и 50 мкг/мл ликсисенатида в соотношении 2:1 (2 единицы инсулина гларгина на 1 мкг ликсисенатида). Эта шприц-ручка позволяет вводить суточные дозы комбинации от 10 ЕД/5 мкг до 40 ЕД/20 мкг. • Шприц-ручка В (красная этикетка, красная кнопка дозатора): предварительно заполненный одноразовый инжектор типа шприц-ручка SoloStar®, содержащий 3 мл стерильного раствора 100 ЕД/мл инсулина гларгина и 33 мкг/мл ликсисенатида в соотношении 3:1 (3 единицы инсулина гларгина на 1 мкг ликсисенатида). Эта шприц-ручка позволяет вводить суточные дозы комбинации от 30 ЕД/10 мкг до 60 ЕД/20 мкг. Он предназначен, главным образом, для пациентов, нуждающихся в суточных дозах инсулина гларгина от 40 до 60 ЕД. Тем не менее, он также может быть использован для введения суточных доз инсулина гларгина от 30 до 40 ЕД либо в начале лечения (см. ниже), либо в ходе фазы лечения, для уменьшения дозы, например в случае гипогликемии, не требуя возврата к шприц-ручке А. <p>Пациенты, которые начали лечение с помощью шприц-ручки А и нуждаются в суточной дозе инсулина гларгина выше 40 ЕД, будут переведены на использование шприц-ручки В.</p> <p>Контрольное лекарственное средство:</p> <p><i>Инсулин гларгин (Лантус)</i></p> <p>Инсулин гларгин поставляется в виде стерильного водного раствора в предварительно заполненном одноразовом инжекторе типа шприц-ручка SoloStar® (100 ЕД/мл инсулина гларгина).</p> <p>Инжектор типа шприц-ручка:</p> <p>Предварительно заполненный инжектор типа шприц-ручка SoloStar® специально маркирован для использования в исследовании и содержит в общей сложности 300 единиц/3 мл инсулина гларгина.</p> <p>Одноразовые предварительно заполненные инжекторы типа шприц-ручка Lantus® SoloSTAR® предоставляются всем пациентам во время V2 и пациентам, рандомизированным в группу инсулина гларгина во время V6 (неделя 0, день 1), а затем для инъекции IMP.</p>
Путь(пути) введения:	Подкожная инъекция обоих IMP
Режим дозирования	<p>В ходе вводной фазы:</p> <p><u>Начальная доза инсулина гларгина</u></p> <p>С начала введения (визит 2) единственным разрешенным базальным инсулином является инсулин гларгин. Пациенты, получающие любой базальный инсулин, отличный от инсулина гларгина до скрининга, будут переведены на однократный прием инсулина гларгина в сутки в начале визита 2.</p> <p>Начальная доза инсулина гларгина будет совпадать с дозой предыдущего базального инсулина, если они получали 1 ежедневную инъекцию или общую суточную дозу предыдущего инсулина минус 20%, если они получали более 1 ежедневной инъекции. Пациентам, получавшим инсулин гларгин до начала исследования, начнут вводить дозы, совпадающие с таковыми до начала исследования. Инсулин гларгин можно вводить в любое время суток, но в одно и то же время ежедневно. Время однократной ежедневной инъекции выбирают на усмотрение пациента и исследователя и оно будет фиксировано во время визита 2 и должно оставаться примерно одинаковым на протяжении всего исследования (в ходе вводной фазы для всех пациентов и также в ходе периода рандомизированного лечения для пациентов, рандомизированных в группу лечения инсулином гларгином).</p> <p><u>Корректировка дозы инсулина гларгина</u></p> <p>Во время вводной фазы дозы будут корректироваться на основе ежедневно измеренного SMPG натошак с целью улучшения гликемического контроля натошак и предоставления пациентам критериев рандомизации (HbA1c на момент визита $5 \geq 7\%$ и $\leq 10\%$, среднее значение SMPG натошак ≤ 140 мг/дл [7,8 ммоль/л], измеренное в течение 7 дней за неделю до посещения 6). Процедура титрования для достижения этих критериев, избегая при этом гипогликемии, остается по усмотрению исследователя. Небольшое уменьшение дозы</p>

допускается в случае гипогликемии по усмотрению исследователя.

На протяжении периода рандомизированного лечения в открытом режиме:

Группа, получающая лечение при помощи комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатида

Пациенты, которые получали инсулин гларгин (Lantus) утром в ходе вводной фазы:

Пациенты, принимающие за день до визита 6 (D-1) суточную дозу инсулина гларгина

• < 30 ЕД будут начинать лечение комбинацией с использованием пиприц-ручки А при дозе 20 ЕД инсулина гларгина/10 мкг ликсисенатида

• \geq 30 ЕД будут начинать лечение комбинацией с использованием пиприц-ручки В при дозе, составляющей 30 ЕД инсулина гларгина/10 мкг ликсисенатида

Первая инъекция будет сделана в исследовательском центре утром в день рандомизации.

Пациенты, которые получали инсулин гларгин в другое время дня, отличное от утра, в ходе вводной фазы

Пациентам необходимо перейти к введению в пределах одного часа до завтрака. Ниже приведена процедура для перехода на другое время введения, при необходимости можно применять альтернативные схемы перехода:

• Утром визита в начальный момент времени (D1) после рандомизации: инъекция во время пребывания пациента в исследовательском центре дозы инсулина гларгина, равной 1/2 - 2/3 (будет определено исследователем) дозы, вводимой за день до рандомизации (D-1)

• Следующим утром (D2), принимающие за день до визита 6 (D-1) суточную дозу инсулина гларгина

- < 30 ЕД будут начинать лечение комбинацией с использованием пиприц-ручки А при дозе 20 ЕД инсулина гларгина/10 мкг ликсисенатида

- \geq 30 ЕД будут начинать лечение комбинацией с использованием пиприц-ручки В при дозе, составляющей 30 ЕД инсулина гларгина/10 мкг ликсисенатида.

Для всех пациентов эта первая доза (20 ЕД/10 мкг или 30 ЕД/10 мкг) будет оставаться постоянной в течение 2 недель. В течение двух дополнительных недель повышение дозы, если необходимо, будет ограничено максимальным увеличением 1 ЕД и не чаще, чем раз в неделю.

После первых 4 недель дозы будут титровать один раз в неделю в соответствии с алгоритмом, описанным в таблице ниже, для достижения целевых уровней гликемии (SMPG натощак в диапазоне от 80 до 100 мг/дл [4,4-5,6 ммоль/л]) без гипогликемии. После этого, до конца исследования, доза будет корректироваться по мере необходимости для поддержания данных целевых уровней SMPG натощак.

Алгоритм корректировки дозы

Медиана значений SMPG натощак за предыдущие 3 дня	Корректировка дозы инсулина гларгина (ЕД/день)
>140 мг/дл (>7,8 ммоль/л)	+ 4
>100 и \leq 140 мг/дл (>5,6 и \leq 7,8 ммоль/л)	+ 2
Целевой уровень гликемии: 80 и 100 мг/дл (4,4 и 5,6 ммоль/л) включительно	Без изменений
\geq 60 и < 80 мг/дл (\geq 3,3 и < 4,4 ммоль/л)	-2
<60 мг/дл (<3,3 ммоль/л) или появление 2 (или более) эпизодов симптоматической гипогликемии или одного эпизода тяжелой гипогликемии (требующего помощи), задокументированных на предыдущей неделе.	- от 2 до -4 или по усмотрению исследователя или квалифицированного специалиста

Группа Инсулина гларгина(Lantus®)

	<p>Пациентам, которые рандомизированы в группу лечения инсулином гларгином, назначают в день рандомизации ту же суточную дозу инсулина гларгина, как за день до визита рандомизации, а затем продолжают титрование дозы инсулина по мере необходимости во время периода рандомизированного лечения в открытом режиме.</p> <p>Время инъекции должно оставаться таким же, как время, установленное во время визита 2, и не использоваться во время вводной фазы.</p> <p>Доза будет корректироваться еженедельно по тому же алгоритму, который описан выше для комбинации с постоянным соотношением.</p> <p>Обе группы лечения</p> <p>Изменения дозы основаны на медиане значений SMPG натощак за последние 3 дня, измеренных пациентом с применением глюкометров и оборудования, предоставленных спонсором для данного исследования. Дозы могут быть уменьшены или изменены в любое время в случае гипогликемии и в соответствии с лучшей клинической оценкой исследователя.</p> <p>Общая суточная доза инсулина гларгина будет ограничена до 60 ЕД. В случае, если для поддержания HbA1c ниже предопределенных пороговых значений необходима доза > 60 ЕД инсулина гларгина, дозу следует поддерживать на уровне 60 ЕД и следует ввести неотложную терапию (см. Раздел «Неотложная терапия» ниже). Все оценки, запланированные на визит окончания лечения следует провести до начала неотложной терапии.</p>
<p>Состав неисследуемых лекарственного(-ых) препарата(-ов) (если используются)</p>	<p>Фоновое лечение метформином (таблетка метформина для коммерческой реализации) и неотложная терапия будут рассматриваться как NIMP</p>
<p>Путь(пути) введения</p>	<p>Пероральное введение метформина</p>
<p>Режим дозирования</p>	<p>Фоновую терапию метформином (при необходимости) необходимо вводить в соответствии с региональным вариантом инструкции по применению.</p> <p>Если пациенты принимают метформин, то его необходимо вводить в стабильной дозе не менее 1500 мг/день или максимальной переносимой дозе в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга. Данную схему необходимо продолжать, и доза должна оставаться стабильной на протяжении всего исследования, если не существует конкретной проблемы безопасности, связанной с данным лечением.</p> <p>Лечение сульфонилмочевинами, глизидами, ингибиторами SGLT-2 и ингибиторами DPP-4, если ранее имел место лечение ими, должно быть остановлено с начала вводного периода (визит 2).</p>
<p>Неотложная терапия</p>	<p>Для обеспечения того, чтобы результаты гликемического параметра оставались под предопределенными пороговыми значениями, требуются регулярные показатели SMPG натощак и показатели FPG и HbA1c из центральной лаборатории.</p> <p>В случае, если FPG/HbA1c превышают пороговые значения (см. Раздел 7.4), если нет объяснений недостаточного контроля уровня глюкозы или если соответствующие действия не приводят к успеху или если для уменьшения FPG/HbA1c до пороговых значений требуется доза > 60 ЕД, в качестве неотложной терапии может быть добавлен инсулин короткого действия, начиная с однократного ежедневного введения, которое следует назначать на отличное от завтрака время в группе с постоянным соотношением, и при любом приеме пищи для группы гларгина инсулина. В любой из групп в качестве неотложных лекарственных препаратов не следует применять никаких других OAD или базальный инсулин.</p> <p>Все оценки, запланированные на визит окончания лечения следует провести до начала неотложной терапии. После окончания выполнения таких оценок и начала неотложной терапии, пациент остается в исследовании и будет продолжать лечение в рамках исследования (включая фоновую</p>

	<p>терапии). Плановые визиты и оценки (стандартизированного пробного приема пищи) должны быть выполнены до последнего запланированного визита.</p>
КОНЕЧНАЯ ТОЧКА(-И)	<p>Первичная конечная точка</p> <ul style="list-style-type: none"> Изменение уровня HbA1c от начального момента времени к неделе 30. <p>Вторичная(-ые) конечная(-ые) точка(-и)</p> <p>Эффективность:</p> <ul style="list-style-type: none"> Процентная доля пациентов, достигающих HbA1c <7% или $\leq 6,5\%$ к неделе 30 Изменение PPG через 2 часа и уровня глюкозы в ходе стандартизированного пробного приема пищи от начального момента времени к неделе 30; Изменение веса тела от начального момента времени к 30 неделе; Изменение по 7 моментам профилей SMKG от начального момента времени к неделе 30 (в каждый момент времени и среднее дневное значение); Процентная доля пациентов, достигающих HbA1c <7% без прибавления веса тела к неделе 30; Изменение суточной дозы инсулина гларгина от начального момента времени к неделе 30; Изменение уровня FPG от начального момента времени к неделе 30; Процентная доля пациентов, достигающих HbA1c <7% к неделе 30 без задокументированной симптоматической гипогликемии [PG ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л)] в ходе 30-недельного периода рандомизированного лечения; Процентная доля пациентов, достигающих HbA1c <7% без прибавления веса тела к неделе 30 и без задокументированной симптоматической гипогликемии [PG ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л)] в ходе 30-недельного периода рандомизированного лечения; Изменение PPG через 30 минут и 1 час и уровня глюкозы в ходе стандартизированного пробного приема пищи от начального момента времени к неделе 30; Процентная доля пациентов, нуждающихся в неотложной терапии в ходе 30-недельного периода лечения в открытом режиме. <p>Безопасность:</p> <ul style="list-style-type: none"> Симптоматическая гипогликемия (задокументированная, вероятная, тяжелая симптоматическая гипогликемия); Нежелательные явления, серьезные нежелательные явления и AFSI; лабораторные значения показателя безопасности, показатели жизненно важных функций и электрокардиограмму (ECG); Иммуногенность (вариабельность антител): Уровни антител к ликсисенатиду и/или антител к инсулину (в зависимости от группы лечения) будут измерять в день 1 фазы лечения и на неделе 30. <p>Другая(-ые) конечная(-ые) точка(-и)</p> <p>Фармакокинетические параметры</p> <ul style="list-style-type: none"> Общая и активная концентрация ликсисенатид в плазме будет оцениваться в течение периода времени от 1 до 4 часов после инъекции на 1-й день фазы лечения и до инъекции, а также в период от 1 до 4 часов после инъекции на неделе 30 (для пациентов с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид). <p>Отмечаемые пациентом исходы (PRO)</p> <ul style="list-style-type: none"> Изменения в отмечаемых пациентом исходах (PRO) будут оценивать от начального момента времени до недели 30 для относящейся к лечению меры влияния - диабета (TRIM-D), EuroQoL-5D (EQ-5D) и влияния веса на качество жизни (IWQoL-Lite); В конце исследования также будет рассмотрена оценочная шкала эффективности лечения, рассчитанная на пациента и врача.
СХЕМА ОЦЕНКИ	Схема визита:

	<p>Схема процедур/оценок, связанных с исследованием, подробно описана в графике процедур исследования (раздел 1.2).</p> <p>Досрочное завершение:</p> <p>Пациенты, которые преждевременно и окончательно прекращают введение ИМР по любой причине, должны как можно скорее совершить визит для оценок, которые как правило запланированы на последний день введения дозы ИМР, т.е. «финальный визит оценки во время лечения», включая забор образцов для оценки РК и антител, пробный прием пищи и оценки PRO, если это возможно.</p> <p>Примечание: Пациенты, преждевременно прекратившие введение ИМР, должны продолжить свое участие в исследовании до запланированной даты завершения исследования. Они должны следовать процедурам исследования, указанным в протоколе (за исключением 3-дневного периода последующего наблюдения после лечения, оценки РК и антител, пробного приема пищи и оценки PRO).</p>
<p>СТАТИСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ</p>	<p>Определение размера выборки</p> <p>Выборка в размере 350 пациентов на группу обеспечит более 95% мощности для выявления разницы в 0,4% при изменении HbA1c от начального момента времени до 30 недели при сравнении комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид и инсулина гларгина. Этот расчет предполагает общее стандартное отклонение 1,1% при уровне значимости 5% (2-стороннее).</p> <p>Популяция для анализа:</p> <p>Популяцией для анализа первичной эффективности будет модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (mITT), которая включает всех рандомизированных пациентов, которые получили по меньшей мере одну дозу экспериментального лекарственного препарата и подверглись оценке в начальный момент времени и по меньшей мере одной оценке после начального момента времени любой из первичных или вторичных точек эффективности, независимо от соответствия протоколу и процедурам исследования. Пациенты будут подвергнуты анализу в отношении эффективности в соответствии со схемой лечения, предназначенной IVRS/IWRS, согласно схеме рандомизации при визите рандомизации (согласно рандомизации).</p> <p>Анализ безопасности будут проводить в отношении популяции для оценки безопасности, определяемой как все рандомизированные пациенты, подвергшиеся воздействию хотя бы одной дозы исследуемого лекарственного препарата, независимо от количества введенного лекарственного средства. Пациенты будут подвергнуты анализу в соответствии с фактически принятой схемой лечения.</p> <p>Анализ первичной конечной точки эффективности</p> <p>Анализ первичной конечной точки эффективности (изменение уровня HbA1c от начального момента времени к неделе 30) будут выполнять в отношении популяции mITT с применением значений HbA1c, полученных в ходе запланированных визитов в течение периода "получения лечения". Период "получения лечения" в отношении HbA1c определяется как время от введения первой дозы исследуемого лекарственного препарата до 14 дней после введения последней дозы или до введения неотложной терапии в зависимости от того, что наступит раньше. Статистический критерий будет двусторонним при уровне альфа 0,05.</p> <p>Способ первичного анализа для первичной конечной точки эффективности будет представлять собой модель со смешанными эффектами с повторными измерениями (MMRM) с присвоением недостающих данных случайным образом. Модель MMRM будет включать группы лечения, страты рандомизации, визиты, взаимодействие с эффектом фактора лечения в зависимости от визита и страну в качестве факторов фиксированных эффектов и взаимодействие с эффектом фактора HbA1c в начальный момент времени в зависимости от визита в качестве ковариат. Значение в начальный момент времени определяется как последнее доступное значение до введения первой дозы исследуемого лекарственного препарата. Откорректированное среднее значение изменения уровня HbA1c в начальный момент времени к неделе 30 для каждой группы лечения будет оцениваться в рамках этой модели, а также отличие между группами и 95% CI для откорректированного среднего.</p> <p>Модель MMRM будет запускаться с использованием процедуры SAS® (версия 9.2 или выше) MIXED (PROC MIXED) с неструктурированной корреляционной матрицей для моделирования ошибок в пределах оценки одного пациента. Параметры будут оценивать с использованием метода ограниченного максимального правдоподобия с алгоритмом Ньютона-Рафсона. Степень свободы знаменателя будут оценивать с использованием приближения Кэнварда-Роджера путем подбора значений из запланированных визитов после рандомизации в период "получения лечения". В данной модели будут использовать только запланированные измерения HbA1c, полученные в течение периода "получения лечения".</p>

	<p>Для первичной конечной точки эффективности анализа чувствительности будут выполняться по мере необходимости для изучения различных методов обработки отсутствующих данных.</p> <p>Анализ вторичной конечной точки эффективности</p> <p>Последующие вторичные конечные точки эффективности будут анализироваться с использованием аналогичного способа на основе MMRM. Различия между группами лечения и доверительные интервалы будут оценивать в рамках MMRM. Конечные точки категориальной эффективности будут проанализированы методом Кокран-Мантель-Хеншель, стратифицированным стратами рандомизации.</p> <p>Анализ безопасности</p> <p>Анализ безопасности 30-недельного периода лечения будет описательным, основанным на популяции для оценки безопасности (рандомизированной и открытой). Возникшие в ходе лечения нежелательные явления (TEAE) определяются как нежелательные явления (AE), которые развились или ухудшились или стали серьезными на протяжении периода от введения первой дозы исследуемых видов лечения до 3 дней после последнего введения.</p> <p>Фармакоэкономические параметры</p> <p>Концентрации ликсисенатида в плазме (общая и активная) у пациентов в группе с постоянным соотношением комбинации инсулина гларгин/ликсисенатид будут перечислены и суммированы по визитам и периодам анализа и по статусу антител к ликсисенатиду в популяции PK, при помощи описательной статистики N, геометрического среднего, коэффициента вариации, медианы, минимума и максимума.</p> <p>Отмечаемые пациентом исходы</p> <p>Описательная статистика (среднее значение, медиана, стандартное отклонение и диапазон) для абсолютных значений и для изменений от начального момента времени (TRIM-4, EQ-5D) и IWQOL-Lite) будет представлена группой лечения за визит для глобального показателя, под-показателями, а также каждым показателем из трех опросников PRO.</p> <p>Описательная статистика (среднее значение, медиана, стандартное отклонение и диапазон) для оценочных шкал эффективности лечения, рассчитанных на пациента и врача также будет представлена группой лечения в конце исследования.</p>
<p>ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПЕРИОДА ИССЛЕДОВАНИЯ (для пациента)</p>	<p>Максимальная продолжительность исследования будет составлять примерно 39 недель: скрининговый период длительностью до 8 недель (с фазой скрининга длительностью до 2 недель и 6-недельной вводной фазой), 30-недельный период рандомизированного лечения и 3-дневный период последующего наблюдения для оценки безопасности после лечения.</p>

1. Графики процедур.

1.1. Графическое изображение плана исследования.

Графическое изображение плана исследования показано на фиг. 15.

1.2. График процедур исследования

Период исследования	Скрининговый период ^a		Период рандомизированного лечения в открытом режиме ^b																			Визит в ходе последующего наблюдения после проведения лечения		
	Фаза скрининга	Вводная фаза	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19		20	21
ВИЗИТ: Временной промежуток: V3-5: + 3 дня; V7-15: ± 3 дня V16-21: ± 5 дней V22: -1 -5 дня																								22 V21+3 дня
ИЗУЧЕНИЯ	-8	-6	-2	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30					
Информированное согласие	X																							
Критерии включения/исключения	X	X			X																			
Медицинское вмешательство: хирургическое вмешательство, диабет, сердечно-сосудистые и аллергические заболевания в анамнезе, употребление алкоголя, курение, демографические показатели, обезвоживающие лекарственные препараты	X																							
Физикальное обследование	X				X																			X
Рост	X																							
Вес тела	X				X				X			X		X		X		X		X		X		X
Определение показателя жизненно важных функций	X	X		X	X			X	X		X		X	X		X		X		X		X		X
ЭКГ в 12 отведениях	X																							X
Работоспособность	X	X			X																			X
Контакт с IVRS - IWRS	X	X			X				X			X		X		X		X		X		X		X
Рандомизация					X																			
Визиты о сопутствующих лекарственных препаратах	Постоянно оценивают и записывают на протяжении всего исследования																							
AE SAE /любо-длительности																								
Выдача глюкометров и тренировка (в том числе тренировка измерений глюкоза)		X																						
Выдача дневника пациента (форматированный лог-дневник в исследовательском центре)		X		X	X			X	X		X		X		X		X		X		X		X	
Тренировка самонаблюдения при помощи Lantus® SoloStar®		X																						
Выдача инсулина гларгина(Lantus®)		X			X				X			X		X		X		X		X		X		X

BID - Bis in die=два раза в сутки,
 BMI - индекс массы тела,
 уд./мин - ударов в минуту,
 SAC - экспертный комитет по сердечно-сосудистым заболеваниям,
 CRF - индивидуальная регистрационная карта,
 CSR - отчет о клиническом исследовании,
 CI - доверительный интервал,
 CMH - критерий Кохрана-Мантеля-Гензеля,
 CMPC - комитет по патентованным медицинским продуктам,
 CT - компьютерная томография,
 D - сутки,
 DBP - диастолическое кровяное давление дл - децилитр,
 ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота,
 DMC - комитет по мониторингу данных,
 DRF - протокол разрешения несоответствий напр.=например,
 EASD - Европейская ассоциация по изучению диабета,
 ЭКГ - электрокардиограмма,
 e-CRF - электронная индивидуальная регистрационная карта,
 EQ-5D - Европейский опросник оценки качества жизни по пяти направлениям,
 EDTA - этилендиаминтетрауксусная кислота,
 ELISA - твердофазный иммуноферментный анализ,
 FPG - уровень глюкозы в плазме крови натощак,
 FSH - фолликулостимулирующий гормон,
 FU - последующее наблюдение,
 GCP - надлежащая клиническая практика,
 G-GT - гамма-глутамилтранспептидаза,
 GI - желудочно-кишечный,
 GLP-1 - глюкагонподобный пептид-1,
 GSO - специалист по общей безопасности,
 HbA1c - гликированный гемоглобин Ale,
 HBsAg - поверхностный антиген вируса гепатита В,
 HCAb - антитело к вирусу гепатита С,
 HDL - липопротеин высокой плотности,
 HLGТ - групповой термин высокого уровня,
 HLT - термин верхнего уровня,
 HRQoL - связанное с состоянием здоровья качество жизни,
 ICH - международная конференция по гармонизации,
 т.е. - то есть,
 IEC - независимый комитет по вопросам этики,
 IMP - исследуемый медицинский продукт,
 IND - исследуемое новое лекарственное средство,
 INR - международный коэффициент нормализации,
 IRB - Институциональный наблюдательный совет,
 ITT - в зависимости от назначенного лечения,
 IVRS/IWRS - интерактивная система, обеспечивающая доступ путем голосового ответа и через интернет,
 IWQOL-lite- влияние веса на качество жизни,
 кг - килограмм,
 LDL - липопротеин низкой плотности,
 LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед,
 LLOQ - нижняя граница количественного определения,
 LLT - термин нижнего уровня,
 МТС - медуллярный рак щитовидной железы,
 MedDRA - Медицинский словарь по вопросам нормативно-правового регулирования лекарственных средств,
 Met - метформин,
 MMRM - модель со смешанными эффектами с повторными измерениями,
 MRI - магнитно-резонансная томография,
 мкг - микрограмм,
 mITT - модифицированная популяция в зависимости от назначенного лечения,
 мл - миллилитр,
 мм рт. ст. - миллиметров ртутного столба,

ммоль - миллимоль,
 мс - миллисекунда,
 N - количество,
 NGSP - национальная программа стандартизации гликогемоглобина,
 OAD - пероральное противодиабетическое средство,
 OC - наблюдаемые случаи,
 PCSA - потенциально клинически значимые отклонения от нормы,
 пг - пикограмм,
 PK - фармакокинетика,
 пмоль - пикомоль,
 PPG - уровень глюкозы в плазме крови после приема пищи,
 PRO - сообщаемый пациентом исход лечения,
 PSAC - комитет по оценке безопасности влияния на поджелудочную железу,
 PT - предпочтительный термин,
 PTC - жалоба на качество лекарственного средства,
 QD - один раз в сутки,
 QoL - качество жизни,
 RBC - количество эритроцитов,
 с - секунда,
 s.c. - подкожно,
 SAE - серьезное нежелательное явление,
 SAS - система статистического анализа,
 SBP - систолическое кровяное давление,
 SD - стандартное отклонение,
 SMPG - уровень глюкозы в плазме крови при самостоятельном измерении,
 SOC - системно-органный класс,
 SU - сульфонилмочевина,
 T2DM - сахарный диабет 2 типа,
 TEAE - нежелательное явление, возникшее в ходе лечения,
 TRIM-D - относящаяся к лечению мера влияния в отношении диабета,
 TSH - тиреостимулирующий гормон,
 ULN - верхняя граница нормального диапазона,
 V - визит,
 VAS - визуальная аналоговая шкала,
 WBC - количество лейкоцитов,
 WHO - Всемирная организация здравоохранения,
 WHO-DD - Словарь лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения.

3. Введение и объяснение.

В данном примере будет оценена эффективность и безопасность комбинации базального инсулина гларгина (Lantus®) и агониста рецептора GLP-1 ликсисенатида у пациентов с T2DM, который не в достаточной степени контролируется базальным инсулином.

Ликсисенатид (AVE0010) представляет собой полипептид с выраженной активностью агониста рецептора GLP-1, который был одобрен в 2013 году в Европейском Союзе, Японии, Мексике и Австралии (под торговым названием Lixumia®) и подан на рассмотрение в некоторых других странах. Одобренным в настоящее время в ЕС показанием для Lixumia является лечение взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа для достижения гликемического контроля в комбинации с пероральными медицинскими продуктами для снижения уровня глюкозы и/или базальным инсулином, когда последние совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивают адекватный гликемический контроль.

Инсулин гларгин (HOE901 или Lantus®), аналог человеческого инсулина, обеспечивает 24-часовой запас базального инсулина после подкожной инъекции одной дозы. Lantus® представлен на рынке с июня 2000 года в Европе и с мая 2001 года в США и других частях мира. Lantus® показан для лечения взрослых пациентов и пациентов детского возраста с T1DM или взрослых пациентов с T2DM, для которых необходим базальный (длительного действия) инсулин для контроля гипергликемии.

Поскольку как ликсисенатид, так и инсулин гларгин являются эффективными при применении один раз в сутки и характеризуются аналогичными физико-химическими свойствами, такими как хорошая растворимость при низком pH, оба компонента можно смешивать в виде состава с определенным постоянным соотношением для доставки путем одной инъекции.

Сахарный диабет 2 типа (T2DM) характеризуется постепенным ухудшением контроля глюкозы. Даже при приеме нескольких пероральных противодиабетических лекарственных средств (OAD) значительная доля пациентов в конечном итоге нуждается в добавлении инсулинотерапии для достижения и поддержания целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Переход от OAD к инсулину обыч-

но проводят путем добавления базального инсулина к существующим OAD, и обычно он представляет собой эффективный этап контроля уровней глюкозы в плазме крови натощак (FPG), когда бета-клетка все еще обладает достаточной функцией для обеспечения синтеза или секреции эндогенного инсулина при приемах пищи. Примерно 60% пациентов с T2DM, которых лечат базальным инсулином, не достигают целевого уровня HbA1c, составляющего <7%. Последующее повышение дозы базального инсулина или добавление других средств, которые также целенаправленно воздействуют на FPG, часто ассоциировано с прибавлением веса и явлениями гипогликемии. Эти и другие факторы приводят к слабой устойчивости и соблюдению схемы лечения у значительной доли пациентов.

Комбинация базального инсулина с агонистом рецептора GLP-1 (GLP-1RA) может обеспечить значительное преимущество по сравнению с существующим методом интенсификации лечения для пациентов, не способных достигать хорошего гликемического контроля с базальным инсулином. Кроме того, для улучшения гликемического контроля у пациентов, которые уже получают лечение базальным инсулином, ассоциация двух из них может максимизировать другие преимущества и в то же время минимизировать некоторые ограничения каждого. Поскольку исследование, проведенные до настоящего времени, являются разнородными по плану исследования, в целом комбинация предвещает увеличение количества пациентов на целевом уровне с минимальным прибавлением веса или даже потерей веса, в то же время с поддержанием управляемого профиля гипогликемии. Следовательно, комбинация базального инсулина с агонистом рецептора GLP-1 может обеспечивать улучшение соотношения риск/польза по сравнению с каждым из них, используемым отдельно.

Поскольку продукты на основе базального инсулина целенаправленно действуют, в первую очередь, хотя и не исключительно, на гипергликемию натощак, и их зачастую применяют один раз в сутки, наиболее желательной будет комбинация с GLP-1RA, таким как ликсисенатид, которая при применении один раз в сутки все еще эффективно воздействует на гликемию, возникающую после приема пищи, вследствие замедления опорожнения желудка, даже когда способность восстановления чувствительной к глюкозе секреции инсулина исчерпана или ограничена.

Несмотря на базальный инсулин, у пациентов с неконтролируемым диабетом 2 типа все еще существует неудовлетворенная потребность. Очень значительная доля пациентов были способны достигать целевых уровней FPG, но не целевых уровней HbA1c. Терапевтическая стратегия, направленная на компоненты HbA1c, как FPG, так и PPG, могла бы помочь решить эту неудовлетворенную медицинскую потребность. Данный пример предназначен для демонстрации этого в случае комбинации инсулина гларгина и ликсисенатида.

Продукт на основе ликсисенатида отдельно был разработан и утвержден в ЕС при постоянной дозе 20 мкг QD. Дозирование ликсисенатида в комбинации будет варьировать и будет находиться в диапазоне от 5 до 20 мкг QD.

В данной комбинации инсулин гларгин и ликсисенатид будут смешивать в двух растворах с постоянным соотношением, доставляемых с помощью предварительно заполненных одноразовых инъекторов типа шприц-ручка. Дозу комбинации будут титровать в зависимости от потребности пациента в инсулине от 10 ЕД инсулина гларгина/5 мкг ликсисенатида до 60 ЕД инсулина гларгина/20 мкг ликсисенатида. Предлагаются 2 постоянные соотношения компонентов для получения хорошего фармакологического эффекта в установленных пределах переносимости. Нижний предел диапазона дозирования ликсисенатида определяется минимальной дозой, обеспечивающей эффективность, верхний предел определяется доступной базой данных по безопасности. Данные, полученные из исследований у пациентов с T2DM и здоровых субъектов, продемонстрировали, что дозы, составляющие 5-10 мкг ликсисенатида, могли обеспечивать концентрации, достаточные для стимуляции чувствительного к глюкозе высвобождения инсулина, и продемонстрировали эффективность в отношении уровня HbA1c, в то время как дозы, составляющие 10 мкг, также продемонстрировали сильный эффект в отношении ингибирования опорожнения желудка.

Исходя из приведенных выше рассуждений в данном примере будут применять две следующие шприц-ручки с 2 различными дозировками комбинации: шприц-ручка А будет доставлять дозу от 10 ЕД инсулина гларгина/5 мкг ликсисенатида до 40 ЕД инсулина гларгина/20 мкг ликсисенатида [соотношение 2 (единицы) к 1 (мкг)], в то время как шприц-ручка В будет доставлять дозу от 30 ЕД инсулина гларгина/10 мкг ликсисенатида до 60 ЕД инсулина гларгина/20 мкг ликсисенатида [соотношение 3 (единицы) к 1 (мкг)].

Дозу комбинации будут титровать в зависимости от потребности пациента в инсулине гларгине. На указателе дозы в шприц-ручке указывается только доза инсулина гларгина. Доза (мкг) ликсисенатида не указана на указателе дозы, хотя ликсисенатид является предварительно смешанным в картридже. Доза ликсисенатида увеличивается или уменьшается одновременно с любым изменением дозы инсулина гларгина, а также зависит от постоянного отношения инсулин гларгин/ликсисенатид в комбинированном препарате. Шприц-ручка А предназначена для пациентов, нуждающихся в дозах инсулина гларгина от 10 до 40 ЕД, шприц-ручка В предназначена для применения у пациентов, нуждающихся в дозах инсулина гларгина от 40 до 60 ЕД. Она также может быть использована для введения доз инсулина гларгина от 30 до 40 ЕД либо в начале лечения, либо на протяжении фазы лечения для обеспечения временного (≤ 5

дней) снижения дозы, например, в случае гипогликемии, без необходимости к возврату к шприц-ручке А.

Первичная цель настоящего примера состоит в том, чтобы продемонстрировать на протяжении 30 недель преимущество комбинации инсулина гларгина/ликсисенатида по сравнению с инсулином гларгином (\pm метформин для обоих видов лечения) в отношении снижения уровня HbA1c у пациентов, который с недостаточной степенью контроля под действием базального инсулина \pm виды перорального противодиабетического лечения.

Вторичными целями является оценка эффектов комбинации инсулина гларгина/ликсисенатида по сравнению с инсулином гларгином на процентную долю пациентов, достигающих целевых уровней HbA1c, гликемический контроль во время стандартизированного пробного приема пищи, вес тела, комбинированные конечные точки процентной доли пациентов, достигающих целевого уровня HbA1c ($<7\%$) без прибавления веса и/или задокументированной симптоматической гипогликемии, профиль концентрации глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени (SMPG), дозу инсулина гларгина и уровень глюкозы в плазме крови натощак. Другие конечные точки включают связанное с состоянием здоровья качество жизни.

Данные конечные точки, сосредоточенные не только на эффектах снижения уровня глюкозы и HbA1c, но также на других параметрах, таких как вес и гипогликемия, считаются подходящими для демонстрации ожидаемых преимуществ от комбинации с постоянным соотношением инсулина гларгина/ликсисенатида.

Прошедшие скрининг пациенты, которые удовлетворяют всем критериям включения, будут начинать 6-недельную вводную фазу для введения и/или корректировки доз инсулина гларгина (подбираются индивидуально в соответствии с мнением исследователя на основании результатов уровней SMPG натощак). Противодиабетическое лечение, отличное от метформина, будут прекращать при включении в вводную фазу. Лечение метформином, если ранее имело место, будет продолжено.

В конце данной вводной фазы пациенты с уровнем HbA1c $\geq 7\%$ и $\leq 10\%$, средним значением уровня SMPG натощак, рассчитанным на основании самостоятельных измерений в течение 7 дней до визита рандомизации, составляющими ≤ 140 мг/дл (7,8 ммоль/л), и суточной дозой инсулина гларгина ≥ 20 ЕД или ≤ 50 ЕД, будут введены в 30-недельный период рандомизированного лечения в открытом режиме для сравнения комбинации с постоянным соотношением с инсулином гларгином. Продолжительность данного периода лечения считается достаточной для обеспечения соответствующей оценки эффекта на уровень HbA1c, уровни глюкозы в плазме крови, веса тела и другие вторичные конечные точки.

Пациенты с суточной дозой инсулина гларгина < 30 ЕД на момент рандомизации будут начинать лечение комбинацией с использованием шприц-ручки А из расчета дозы 20 ЕД инсулина гларгина/10 мкг ликсисенатида, пациенты, получающие 30 ЕД или более, будут начинать лечение комбинацией с использованием шприц-ручки В из расчета дозы, составляющей 30 ЕД инсулина гларгина/10 мкг ликсисенатида. После переходной фазы на протяжении первых 4 недель лечения (см. раздел 7.2.4) дозы будут титровать один раз в неделю для достижения целевых уровней гликемии [уровень глюкозы в плазме крови натощак при самоконтроле (SMPG) в диапазоне от 80 до 100 мг/дл (от 4,4 до 5,6 ммоль/л)] без гипогликемии. Во избежание превышения суточной дозы, составляющей 20 мкг ликсисенатида, максимальная суточная доза инсулина гларгина, которую можно вводить в группе лечения комбинацией с постоянным соотношением, составляет 60 ЕД. Следовательно, максимальная доза инсулина гларгина, которая допускается в группе инсулина гларгина в отдельности, будет также составлять 60 ЕД/день, чтобы лучше исследовать дополнительное влияние компонента ликсисенатид в комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид на контроль глюкозы.

Оба вида лечения следует вводить один раз в сутки путем глубокой подкожной инъекции. Комбинацию с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид следует вводить путем инъекции в пределах одного часа до завтрака. Инсулин гларгин можно вводить путем инъекции в любое время суток (но примерно в одно и то же время каждые сутки). Время инъекции будет определено в момент визита 2. Это время проведения инъекции должно оставаться одинаковым на протяжении всего периода исследования (в ходе вводной фазы для всех пациентов и также на протяжении периода рандомизированного лечения для пациентов, рандомизированных в группу лечения инсулином гларгином). Пациентам, рандомизированным в группу комбинации с постоянным соотношением, и тем, которые прежде получали инсулин гларгин в другое время суток, а не утром, необходимо будет перейти на введение в пределах одного часа до завтрака. Процедура для перехода на другое время введения предложена в разделе 7.2.4.

Сообщения о потенциальных проблемах безопасности в отношении острого панкреатита были идентифицированы в опыте пострегистрационного применения других агонистов рецептора GLP-1 (подлежит подтверждению GSO Elisabete). Следовательно, за пациентами, вовлеченными в данное исследование, необходимо наблюдать в отношении любого подозрения на панкреатит, например, с симптомами и/или признаками острого абдоминального дистресса или отклоняющимися от нормы уровнями панкреатических ферментов. В отношении концентрации амилазы и липазы в сыворотке крови проводят мониторинг обычным способом в момент скрининга, начальный момент времени и периодически на протяжении периода лечения в рамках исследования. Поскольку данный мониторинг может быть затруднен для

пациентов, которые уже характеризуются высокими значениями уровней амилазы или липазы, пациенты со значениями в 3 раза выше верхней границы нормального диапазона в момент скрининга не будут включаться в данное исследование. Рекомендации для исследователей в отношении последующего наблюдения в случае подозрения на панкреатит указаны в протоколе. Кроме того, выбранные явления, относящиеся к поджелудочной железе, включая панкреатит, новообразования поджелудочной железы и отклоняющиеся от нормы уровни амилазы или липазы, будут рассматриваться группой приглашенных экспертов, работающих с обезличенными данными (Комитет по оценке безопасности влияния на поджелудочную железу).

Информация, полученная из доклинических исследований канцерогенности Victoza®, поставила вопрос о потенциальном повышенном риске гиперплазии С-клеток и новообразований щитовидной железы. Следуя требованию органов здравоохранения относительно любого клинического исследования длительностью более 3 месяцев с использованием агониста рецептора GLP-1, уровень кальцитонина в сыворотке крови будет отслеживаться в данном примере в качестве маркера гиперплазии С-клеток и новообразований щитовидной железы, при этом специальный мониторинг будет осуществляться в отношении пациентов со значением ≥ 20 пг/мл (5,9 пмоль/л). Поскольку данный мониторинг может быть затруднен у пациентов, которые уже характеризуются высокими значениями, пациенты со значениями уровня кальцитонина, равными или превышающими 20 пг/мл (5,9 пмоль/л) в момент скрининга, не будут включаться в данное исследование.

Заключение об оценке соотношения польза/риск в данном исследовании:

Комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид представляет собой комбинацию двух продуктов с продемонстрированными свойствами снижения уровня глюкозы и которые утверждены в Европе для лечения взрослых пациентов с T2DM с целью улучшения гликемического контроля.

Тип и частота возникновения нежелательных явлений, наблюдаемые в предыдущих клинических исследованиях ликсисенатида, охватывающих суточные дозы, составляющие до 60 мкг, и в исследовании 2 фазы из примера 1 с применением комбинации с постоянным соотношением инсулина гларгина/ликсисенатида с суточными дозами до 60 ЕД инсулина гларгина/30 мкг ликсисенатида, не выявили результатов или проблем, препятствующих продолжению клинического испытания. Учитывая профиль безопасности, наблюдаемый в завершенных исследованиях, комбинированное лечение инсулином гларгином и ликсисенатидом в растворе с постоянным соотношением можно рассматривать как хорошо переносимое, и никакого конкретного риска не было выявлено для популяции, подлежащей включению в данный пример. Следовательно, профиль риска для пациентов, участвующих в данном исследовании с применением суточных доз, составляющих до 60 ЕД инсулина гларгина/20 мкг ликсисенатида, считается ограниченным.

Все пациенты, входящие в данное исследование, будут получать лечение комбинацией с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид или инсулином гларгином, которое должно улучшить их гликемический контроль. Кроме того, все пациенты будут получать пользу от хорошего контроля лечения их T2DM.

Неотложная терапия запланирована и описана в протоколе клинического исследования для пациентов, гликемия которых слабо контролируется.

С учетом ожидаемого улучшения метаболического контроля и дополнительных мер для улучшения контроля лечения диабета полагают, что данные преимущества превысят ограниченный риск, ассоциированный с лекарственным средством на основе комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид. Следовательно, соотношение польза/риск для пациентов, принимающих участие в данном примере, считается благоприятным.

4. Цели исследования.

4.1. Первичные.

Первичной целью данного исследования является демонстрация в течение более 30 недель превосходства комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид по сравнению с инсулином гларгином с метформином или без него в отношении снижения уровня HbA1c у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

4.2. Вторичные.

Вторичными целями данного исследования являются следующие.

Оценить в течение 30 недель эффекты комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид по сравнению с инсулином гларгином на процентную долю пациентов, достигающих целевых уровней HbA1c; гликемический контроль в связи с приемом пищи, оцененный по отклонению уровня глюкозы в плазме крови и уровню глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи (PPG) в ходе стандартизированного пробного приема пищи; вес тела; профиль концентрации глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени (SMPG);

процентную долю пациентов, достигающих целевых уровней HbA1c без прибавления веса тела и/или задокументированной симптоматической гипогликемии;

дозу инсулина гларгина;

уровень глюкозы в плазме крови натощак (FPG).

Для оценки безопасности и переносимости в каждой группе лечения.

Для оценки выработки антител к инсулину и антител к ликсисенатиду (последние в группе лечения комбинацией с постоянным соотношением).

Для оценки общей и активной концентрации ликсисенатида в плазме крови до и после инъекции (группа лечения комбинацией с постоянным соотношением).

Для оценки эффектов лечения в каждой группе лечения на сообщаемые пациентом исходы лечения (PRO), измеренные посредством следующих вопросников:

относящаяся к лечению мера влияния - диабет (TRIM-D),

EuroQoL-5D (EQ-5D),

влияние веса на качество жизни - упрощенный (IWQoL-Lite).

Для оценки общего ответа пациентов на лечение в каждой группе лечения с применением глобальной оценочной шкалы эффективности лечения, рассчитанной на пациента и врача.

5. План исследования.

5.1. Описание протокола.

Данное исследование является открытым, рандомизированным 1:1, контролируемым по активному препарату, с двумя группами лечения, с 30-недельной продолжительностью лечения, параллельно-групповым, международным и мультицентровым исследованием III фазы.

В данное исследование будут набирать амбулаторных пациентов с T2DM. В момент визита в начальный момент времени пациент будет рандомизирован в одну из следующих двух групп лечения:

группа комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид,

группа инсулина гларгина.

Пациентов будут стратифицировать по значению HbA1c в момент визита 5 (неделя -1) (<8%, ≥8%) и применению метформина в момент скрининга (Y, N).

Исследование будет состоять из 3 периодов.

скрининговый период длительностью до 8 недель, который включает следующее:

фазу скрининга длительностью до 2 недель: вводный визит можно проводить менее чем через 2 недели после скринингового визита, если доступны лабораторные данные;

6-недельную вводную фазу: переход (при необходимости) и/или оптимизация дозы инсулина гларгина, продолжение приема метформина (при необходимости) и прекращение приема сульфонилмочевины, глинида, ингибитора SGLT-2 или ингибитора DPP-4, если их принимали ранее в момент V2;

30-недельный период рандомизированного лечения в открытом режиме.

В конце скринингового периода пациенты, у которых уровень HbA1c составляет ≥7% и ≤10%, у которых средний уровень глюкозы в плазме крови при самоконтроле (SMPG), рассчитанный на основании самостоятельных измерений в течение 7 дней до визита рандомизации, составляет ≤140 мг/дл (7,8 ммоль/л), и суточная доза инсулина гларгина которых составляет ≥20 ЕД или ≤50 ЕД, будут вводиться в 30-недельный период рандомизированного лечения в открытом режиме для сравнения комбинации с постоянным соотношением ликсисенатид/инсулин гларгин с инсулином гларгином (±метформин для обоих видов лечения).

3-дневный период последующего наблюдения для оценки безопасности после лечения для всех пациентов после окончательного прекращения приема IMP (за исключением пациентов, преждевременно прекративших лечение в рамках исследования; за данными пациенты должны продолжаться наблюдение в исследовании вплоть до запланированной даты завершения исследования).

5.2. Продолжительность участия в исследовании.

5.2.1. Продолжительность участия в исследовании для каждого пациента.

Максимальная продолжительность исследования для пациента будет составлять примерно 39 недель: скрининговый период длительностью до 8 недель (с фазой скрининга длительностью до 2 недель и 6-недельной вводной фазой), 30-недельный период рандомизированного лечения и 3-дневный период последующего наблюдения для оценки безопасности после лечения.

5.2.2. Определение конца клинического исследования (для всех пациентов).

Конец исследования определяют как "последний визит последнего пациента", запланированный в протоколе, включая визит в ходе последующего наблюдения.

5.3. Промежуточный анализ.

Пожалуйста, обратитесь к разделу 10.5.

5.4. Исследовательские комитеты.

5.4.1. Комитет по мониторингу данных.

Комитет по мониторингу данных (DMC) с представителями, независимыми от спонсора и исследователей, будет использоваться для вынесения соответствующих рекомендаций о проведении клиниче-

ского исследования для обеспечения защиты и безопасности пациентов, включенных в исследование. DMC рассматривает и анализирует на регулярной основе неослепленные данные о безопасности, предоставляемые независимой статистической группой на протяжении всего исследования, а также данные о безопасности из других продолжающихся клинических исследований, проводимых с применением ликсисенатида (за исключением исследования со стороны сердечно-сосудистой системы). Подробный регламент описывает деятельность DMC.

5.4.2. Комитет по оценке аллергических реакций.

Поскольку ликсисенатид представляет собой пептид, который потенциально может вызывать аллергические реакции, был создан Комитет по оценке аллергических реакций (ARAC). ARAC представляет собой комитет экспертов в области аллергических реакций, независимый от спонсора и исследователей, осуществляющий оценку аллергических реакций или реакций, подобных аллергическим, которые могут встречаться в ходе исследования. Целью деятельности ARAC будет установление, не допуская промедления, всех аллергических или возможных аллергических явлений. ARAC будет рассматривать данные случаи слепым образом относительно лечения в рамках исследования.

ARAC будет рассматривать сообщаемые случаи, определять природу явлений и подтверждать аллергическую природу или ставить альтернативный диагноз на основании информации, сообщаемой исследователем. В подробном регламенте описаны процедуры ARAC.

5.4.3. Экспертный комитет по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Следуя требованиям регуляторного органа для лучшей оценки влияния новых разработанных видов лечения сахарного диабета на сердечно-сосудистые события и для установления значимых сердечно-сосудистых событий, был создан независимый экспертный комитет по сердечно-сосудистым заболеваниям (CAC). CAC представляет собой комитет из экспертов в области сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний, независимый от спонсора и исследователей, осуществляющий установление основных сердечно-сосудистых событий, которые могут встречаться в ходе исследования. CAC будет рассматривать случаи слепым образом относительно лечения в рамках исследования, не позднее закрытия доступа к базе данных. Подробное руководство по проведению процедур описывает процедуры CAC.

5.4.4. Комитет по оценке безопасности влияния на поджелудочную железу.

Сообщения о потенциальных проблемах безопасности в отношении острого панкреатита были идентифицированы в опыте пострегистрационного применения других агонистов рецептора GLP-1. В данном исследовании был запланирован специальный мониторинг для явлений, относящихся к поджелудочной железе (см. раздел 9.6.4), и был создан Комитет по оценке безопасности влияния на поджелудочную железу (PSAC). Это комитет из экспертов в области панкреатита и новообразований поджелудочной железы, независимый от спонсора и исследователей, осуществляющий оценку явлений, относящихся к поджелудочной железе, которые могут встречаться в ходе исследования. PSAC будет рассматривать выбранные явления, относящиеся к поджелудочной железе, включая панкреатит, новообразования поджелудочной железы и отклоняющиеся от нормы уровни амилазы или липазы. Этот обзор будет проводиться слепым способом относительно лечения в рамках исследования. В подробном регламенте описаны процедуры PSAC.

6. Выбор пациентов.

6.1. Критерии включения.

Пациенты, соответствующие всем следующим критериям включения, будут подвергаться скринингу.

I 01. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, диагностированным по меньшей мере за 1 год до скринингового визита.

I 02. Пациенты, получавшие лечение базальным инсулином в течение по меньшей мере 6 месяцев до скринингового визита.

I 03. Пациенты, получавшие лечение по стабильной схеме введения базального инсулина (т.е. тип инсулина и время/частота инъекции) в течение по меньшей мере 3 месяцев до скринингового визита.

I 04. Общая суточная доза базального инсулина должна быть стабильной ($\pm 20\%$) и составлять от 15 до 40 ЕД/сутки в течение по меньшей мере 2 месяцев до скринингового визита.

I 05. Пациенты, получавшие лечение базальным инсулином в отдельности или в комбинации с 1-2 OAD со стабильной дозой в течение по меньшей мере 3 месяцев до скринингового визита, причем они могут представлять собой: метформин (≥ 1500 мг/день или максимальная переносимая доза), сульфонилмочевину (SU), глинид, ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) или ингибиторы SGLT-2.

I 06. Пациенты с уровнем FPG ≤ 180 мг/дл (10,0 ммоль/л) в момент скринингового визита.

I 07. Подписавшие письменное информированное согласие.

6.2. Критерии исключения.

Пациенты, которые удовлетворяют всем приведенным выше критериям включения, перечисленным в разделе 6.1, будут подвергаться скринингу в отношении следующих критериев исключения, которые упорядочены и пронумерованы в следующих подразделах:

6.2.1. Критерии исключения, связанные с методологией исследования.

Е 01. В момент скринингового визита, возраст до установленного законом возраста совершеннолетия.

Е 02. В момент скринингового визита, HbA1c: <7,5% и >10,0%.

Е 03. В момент скринингового визита, индекс массы тела (BMI) ≤ 20 или >40 кг/м².

Е 04. Отсутствие раннихстораживающих проявлений гипогликемии в анамнезе.

Е 05. Метаболический ацидоз в анамнезе, включая диабетический кетоацидоз в пределах 1 года до скринингового визита.

Е 06. Применение иных пероральных или инъекционных средств для снижения уровня глюкозы, чем указанные в критериях включения, в период 3 месяцев до скрининга.

Е 07. Предыдущее применение схемы введения инсулина, отличной от таковой для базального инсулина (например, прандиальный или предварительно смешанный инсулин) более 3 месяцев назад.

Примечание: краткосрочное лечение в связи с интеркуррентным заболеванием, в том числе гестационным диабетом, допускается по усмотрению исследователя.

Е 08. Предыдущее применение схемы введения инсулина, отличной от таковой для базального инсулина (например, прандиальный или предварительно смешанный инсулин) более 3 месяцев назад.

Примечание: краткосрочное лечение в связи с интеркуррентным заболеванием, в том числе гестационным диабетом, допускается по усмотрению исследователя.

Е 09. Прекращение предыдущего лечения с помощью GLP-1 RA в связи с проблемой безопасности/переносимости или отсутствием эффективности.

Е 10. Применение системных глюкокортикоидов (за исключением местно наносимых или ингаляционных форм) в течение общего срока 1 неделя или более в пределах 3 месяцев до скринингового визита.

Е 11. Применение лекарственных средств для похудения в пределах 3 месяцев до скринингового визита.

Е 12. Применение любого исследуемого лекарственного средства в пределах 1 месяца или 5 периодов полувыведения в зависимости от того, что длилось дольше, до скринингового визита.

Е 13. Пациент, который ранее принимал участие в любом клиническом исследовании с применением ликсисенатида или комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид или ранее, получал ликсисенатид.

Е 14. В пределах последних 6 месяцев до скринингового визита: инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или сердечная недостаточность, требующая госпитализации, в анамнезе.

Е 15. Запланированные процедуры реваскуляризации коронарной, сонной или периферической артерий, подлежащие выполнению в течение периода лечения.

Е 16. Известная в анамнезе наркотическая или алкогольная зависимость в пределах 6 месяцев до времени скринингового визита.

Е 17. Неконтролируемая или не в достаточной степени контролируемая гипертензия (систолическое кровяное давление >180 мм рт. ст. или диастолическое кровяное давление >95 мм рт. ст.) в момент скринингового визита.

Е 18. Состояния/ситуации, такие как

пациенты с состояниями/сопутствующими заболеваниями, которые не позволяют оценить у пациентов первичную конечную точку эффективности (например, гемоглобинопатия или гемолитическая анемия, получение крови или продуктов плазмы в пределах последних 3 месяцев до скринингового визита);

пациенты с состояниями/сопутствующими заболеваниями, препятствующими их безопасному участию в данном исследовании (например, активно растущая злокачественная опухоль, основные системные заболевания, наличие клинически значимой диабетической ретинопатии или наличие макулярного отека, которые, вероятно, потребуют лечения в пределах периода исследования, и т.д.);

невозможность соответствия специальным требованиям протокола (например, запланированные визиты, пациенты, не способные полностью понять документы исследования в отношении пациента и заполнять их и т.д.);

неконтактность или любое состояние, которое могло бы сделать пациента, на соблюдающим процедуры исследования (например, пациент, неспособный или нежелающий осуществлять самоинъекции или мониторинг уровня глюкозы в крови с применением предоставленного спонсором глюкометра в домашних условиях, и т.д.);

пациент является исследователем или любым младшим исследователем, научным сотрудником, фармацевтом, координатором исследования, другим сотрудником или его родственником, непосредственно участвующими в заполнении протокола.

Е 19. Результаты лабораторных исследований в момент скринингового визита:

уровень амилазы и/или липазы: >3 раз выше верхней границы нормального (ULN) лабораторного диапазона,

уровень ALT или AST: >3 ULN,

уровень общего билирубина $>1,5$ ULN (за исключением случая синдрома Жильбера),

уровень кальцитонина ≥ 20 пг/мл (5,9 пмоль/л),
уровень гемоглобина $< 10,5$ г/дл, или нейтрофилы $< 1500/\text{мм}^3$, или тромбоциты $< 100000/\text{мм}^3$,
положительный тест на поверхностный антиген вируса гепатита В и/или антитело к вирусу гепатита С,

положительный тест сыворотки крови на наличие беременности.

Е 20. Любая техническая/административная причина, не позволяющая проводить рандомизацию пациента в исследовании.

Е 21. Пациент, который отзывает согласие во время скринингового периода (фаза скрининга и вводная фаза).

Е 22. Достигнуто целевое число рандомизированных пациентов.

6.2.2. Критерии исключения, связанные с терапией активным препаратом сравнения и/или фоновой терапией.

Е 23. Любые противопоказания к применению метформина в соответствии с региональным вариантом инструкции по применению (например, почечная недостаточность, определяемая по уровню креатинина $> 1,4$ мг/дл у женщин, $> 1,5$ мг/дл у мужчин или по клиренсу креатинина < 60 мл/мин и т.д.) при условии, что пациент принимает метформин.

Е 24. Противопоказание к применению инсулина гларгина в соответствии с региональным вариантом инструкции по применению. Реакции гиперчувствительности к инсулину гларгину или к любому из наполнителей в анамнезе.

6.2.3. Критерии исключения, связанные с тестируемой ИМР (комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид).

Е 25. Беременность или лактация.

Е 26. Женщины со способностью к деторождению, не защищенные высокоэффективным способом контрацепции (как определено для контрацепции в форме информированного согласия и/или в приложении местного протокола) и/или которые не желают или не способны пройти тест на наличие беременности.

"Женщины со способностью к деторождению, не защищенные высокоэффективным способом(ами) контрацепции (как определено для контрацепции в форме информированного согласия и/или в измененном региональном протоколе в случае конкретного регионального требования) и/или которые не желают или не способны пройти тест на наличие беременности, -будет ли изменено - под подтверждением.

Е 27. Клинически значимый случай заболевания желудочно-кишечного тракта, ассоциированное с продолжительной тошнотой и рвотой, включая (без ограничения) гастропарез, нестабильное (т.е. ухудшающееся) или неконтролируемое (т.е. с продолжительной тошнотой и рвотой) гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание, требующее медицинского лечения, в пределах 6 месяцев до момента скринингового визита.

Е 28. Случаи панкреатита (за исключением случаев, когда панкреатит был связан с желчнокаменной болезнью и холецистэктомия уже была выполнена), хронического панкреатита, панкреатита во время предыдущего лечения посредством инкретиновой терапии, панкреатэктомии, желудочных/гастрологических хирургических операций в анамнезе.

Е 29. Случаи медуллярного рака щитовидной железы (МТС) или генетического состояния, которое предрасполагает к МТС (например, синдромы множественной эндокринной неоплазии), в личном или близкородственном семейном анамнезе.

Е 30. Пациент, у которого имеется почечная недостаточность, с клиренсом креатина < 30 мл/мин (при использовании формулы Кокрофта-Голта) или терминальная стадия почечной недостаточности для пациентов, не получавших лечение метформином.

Е 31. Противопоказание к применению ликсисенатида (в соответствии с региональным вариантом инструкции по применению, при необходимости). Аллергическая реакция на какие-либо агонисты рецептора GLP-1, включая ликсисенатид, в прошлом или на метакрезол в анамнезе.

6.2.4. Дополнительные критерии исключения в конце скринингового периода перед рандомизацией.

Е 32. Применение сульфонилмочевины, глинида, ингибитора SGLT-2 и ингибитора DPP-4 после начала вводной фазы (от визита 2).

Е 33. Уровень HbA_{1c} $< 7\%$ или $> 10\%$ в момент визита 5 (неделя -1).

Е 34. Средний уровень SMPG натощак, рассчитанный на основании самостоятельных измерений в течение 7 дней за неделю до визита рандомизации (V6), составляет > 140 мг/дл (7,8 ммоль/л).

Е 35. Средняя суточная доза инсулина гларгина < 20 ЕД или > 50 ЕД, рассчитанная в течение последних трех дней за неделю до визита 6.

Е 36. Уровень амилазы и/или липазы > 3 ULN в момент визита 5 (неделя -1).

Е 37. Пациент с любым АЕ, которое, по суждению исследователя, будет препятствовать включению в период рандомизированного лечения в открытом режиме.

Пациент не должен входить в вводную фазу или подвергаться рандомизации более одного раза. В случаях, когда первоначальный отсев по результатам скрининга был вызван причинами, которые, как ожидается, будут изменены при повторном скрининге и на основании клинического суждения исследо-

вателя, пациент может быть повторно подвергнут скринингу один раз для этого исследования.

7. Виды лечения в рамках исследования.

7.1. Рацион и физические упражнения.

Образ жизни и терапию путем изменения рациона, предусмотренные до времени скрининга, следует продолжать во время исследования аналогичным образом. Консультации по режиму питания и образу жизни будут предоставляться профессиональным медицинским работником в момент визита 2 и визита 6, что должно соответствовать рекомендациям международного или местного руководства (в отношении распределения калорий между углеводами, белками и жирами, физических упражнений и т.д.) для пациентов с диабетом 2 типа.

Соблюдение консультаций в отношении рациона и образа жизни будет оцениваться в случае недостаточного контроля глюкозы (обратитесь, пожалуйста, к разделу 7.4).

7.2. Исследуемый медицинский продукт(ы).

Комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид и инсулин гларгин считаются исследуемыми медицинскими продуктами (ИМР).

7.2.1. Составы.

Комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид.

Комбинацию с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид предоставляют в виде стерильного водного раствора для подкожной (s.c.) инъекции в предварительно заполненном одноразовом инжекторе типа шприц-ручка SoloStar® (100 ЕД/мл инсулина гларгина с 50 мкг/мл или 33 мкг/мл ликсисенатида в зависимости от шприц-ручки (шприц-ручка А или В соответственно)).

Инсулин гларгин.

Инсулин гларгин предоставляют в виде стерильного водного раствора для подкожной (s.c.) инъекции в предварительно заполненном одноразовом инжекторе типа шприц-ручка SoloStar® (100 ЕД/мл инсулина гларгина).

7.2.2. Инъекционные устройства и тренировка использования инъекционных устройств.

7.2.2.1. Инъекционные устройства.

Комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид (шприц-ручка А или шприц-ручка В).

Комбинированный продукт будут самоинъектировать при помощи предварительно заполненного одноразового инжектора типа шприц-ручка SoloStar®.

Дозу комбинации титруют в соответствии с потребностями пациента в инсулине гларгине. Обратите внимание, что на указателе дозы в шприц-ручке указывается только доза инсулина гларгина. Доза (мкг) ликсисенатида не указана на указателе дозы, хотя ликсисенатид является предварительно смешанным в картридже.

Две шприц-ручки (А и В) с различными постоянными соотношениями инсулин гларгин/ликсисенатид доступны для обеспечения титрования инсулина гларгина в диапазоне от 10 до 60 ЕД/день, при этом с ограничением дозы ликсисенатида до максимальной дозы 20 мкг/день.

Шприц-ручка А (желтая этикетка, желтая кнопка дозатора): предварительно заполненный одноразовый инжектор типа шприц-ручка SoloStar®, содержащий 3 мл стерильного раствора с 100 ЕД/мл инсулина гларгина и 50 мкг/мл ликсисенатида в соотношении 2:1 (2 единицы инсулина гларгина на 1 мкг ликсисенатида). Каждая шприц-ручка специально маркирована для применения в исследовании, и каждая содержит в общей сложности 300 единиц инсулина гларгина и 150 мкг ликсисенатида в 3 мл. Надписи, нанесенные на цифровой барабан, указывают на меру заполнения шприц-ручки и дозы от 10 до 40 ЕД, что является заданным диапазоном доз для шприц-ручки А (см. чертеж изображения ниже).



Дозы могут быть установлены от 10 до 40 единиц с шагом в одну единицу. Шприц-ручка А позволяет вводить суточные дозы комбинации, составляющие от 10 ЕД/5 мкг до 40 ЕД/20 мкг.

Теоретически возможно набрать более чем 40 ЕД или менее чем 10 ЕД инсулина гларгина (отсутствует механический верхний или нижний колпачок), но доза не помечена на шприц-ручке вне заданного диапазона от 10 до 40 ЕД.

Шприц-ручка В (красная этикетка, красная кнопка дозатора): предварительно заполненный одноразовый инжектор типа шприц-ручка SoloStar®, содержащий 3 мл стерильного раствора с 100 ЕД/мл инсулина гларгина и 33 мкг/мл ликсисенатида в соотношении 3:1 (3 единицы инсулина гларгина на 1 мкг ликсисенатида). Каждая шприц-ручка специально маркирована для применения в исследовании и содер-

жит в общей сложности 300 единиц инсулина гларгина и 99 мкг ликсисенатида в 3 мл. Надписи, нанесенные на цифровой барабан, показывают меру заполнения и дозы от 30 до 60 ЕД (см. чертеж изображения ниже).



Дозы могут быть установлены от 30 до 60 единиц с шагом в одну единицу. Шприц-ручка В позволяет вводить суточные дозы комбинации, составляющие от 30 ЕД/10 мкг до 60 ЕД/20 мкг.

Теоретически возможно набрать более чем 60 ЕД или менее чем 30 ЕД инсулина гларгина (отсутствует механический верхний или нижний колпачок), но доза не помечена на шприц-ручке вне заданного диапазона от 30 до 60 ЕД.

Шприц-ручка В в основном предназначена для применения пациентами, нуждающимися в ежедневной дозе инсулина гларгина от 40 до 60 ЕД. Однако она также может применяться пациентами, которые нуждаются в суточных дозах инсулина гларгина от 30 до 40 ЕД либо в начале лечения (см. раздел 7.2.4), либо на протяжении фазы лечения для обеспечения временного (≤ 5 или 7 дней?) понижения дозы, например в случае гипогликемии, чтобы не причинять неудобство при смене на шприц-ручку А. Но если доза остается ниже 40 ЕД в течение более чем X дней, то пациент должен вернуться к использованию шприц-ручки А.

Пациенты, которые начали лечение с помощью шприц-ручки А и нуждаются в суточной дозе инсулина гларгина выше 40 ЕД, будут переведены на использование шприц-ручки В.

Доза ликсисенатида повышается или снижается одновременно с изменениями дозы инсулина гларгина и также зависит от того, какую шприц-ручку (А или В) применяют. Например, когда указатель дозы в шприц-ручке А (соотношение 2:1) показывает 30 ЕД, то это является дозой, составляющей 30 ЕД инсулина гларгина и 15 мкг ликсисенатида, в то время как для шприц-ручки В (соотношение 3:1), когда указатель дозы показывает 30 ЕД, то это является дозой, составляющей 30 ЕД инсулина гларгина и 10 мкг ликсисенатида. Подробное описание доз для шприц-ручки А и шприц-ручки В показано ниже:

Шприц-ручка А Шприц-ручка В

Шприц-ручка А		Шприц-ручка В	
1:	2:	3:	4:
10	5	30	10
12	6	32	10,7
14	7	34	11,3
16	8	36	12
18	9	38	12,7
20	10	40	13,3
22	11	42	14
24	12	44	14,7
26	13	46	15,3
28	14	48	16
30	15	50	16,7
32	16	52	17,3
34	17	54	18
36	18	56	18,7
38	19	58	19,3
40	20	60	20

Только инсулин гларгин (Lantus® SoloStar®).

Одноразовые предварительно заполненные инъекторы типа шприц-ручка Lantus® SoloSTAR® предоставляются всем пациентам в момент V2 и пациентам, рандомизированным в группу инсулина гларгина в момент V6 (неделя 0, день 1) и после этого. Каждая шприц-ручка специально маркирована для применения в исследовании и содержит 300 ЕД инсулина гларгина в 3 мл. Дозы могут быть установлены от 1 до 80 единиц с шагом в 1 единицу. Однако в данном исследовании максимальная суточная доза инсулина гларгина составляет 60 ЕД.

7.2.2.2. Тренировка использования инъекционных устройств.

Будет предоставлен листок-вкладыш с инструкцией (включая листок-вкладыш IMP?), который поясняет, как использовать одноразовые инъекторы типа шприц-ручка. Сотрудник штата исследования будет тренировать всех пациентов в отношении того, как применять шприц-ручку правильно, как ее хранить и как менять иглу в обоих следующих устройствах, представляющих собой инъекторы типа шприц-

ручка.

В момент V2 (неделя -6): все пациенты проходят тренировку с применением тренировочных одноразовых Lantus®, Solostar®.

В момент V6 (день 1): пациенты, которых рандомизировали для получения лечения при помощи комбинации, проходят тренировку с применением тренировочных одноразовых шприц-ручки А и шприц-ручки В.

Сотрудник штата исследования в исследовательском центре будет повторять тренировку по мере необходимости на протяжении вводной фазы и периода лечения.

Шприц-ручки и листок-вкладыш, которые пациент должен будет применять в ходе вводной фазы и периода лечения, будут выдавать согласно визиту. Каждого пациента обеспечивают соответствующим количеством инъекторов типа шприц-ручка в соответствии со схемой выдачи, указанной в графике процедур исследования (см. раздел 1.2).

Следующие коммерческие иглы для шприц-ручки будут предоставлены для применения с одноразовыми устройствами для инъекции типа шприц-ручка

BD Micro-Fine+31 G×8 мм

О проблемах, связанных с устройством типа шприц-ручка (неисправности), необходимо сообщать спонсору в форме жалобы на качество лекарственного средства (РТС), которая описана в отдельном руководстве.

7.2.3. Схема введения доз.

Комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид.

Комбинацию с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид следует вводить самостоятельно один раз в сутки утром в пределах часа (от 0 до 60 мин) до завтрака с применением шприц-ручки А или шприц-ручки В в зависимости от суточной дозы инсулина гларгина.

Инсулин гларгин.

Инсулин гларгин следует вводить самостоятельно один раз в сутки в любое время в течение суток, но примерно в одно и то же время каждые сутки, с применением Lantus® SoloSTAR®, в ходе вводной фазы (все пациенты) и периода рандомизированного лечения в открытом режиме (только для пациентов, рандомизированных в группу инсулина гларгина). Время инъекции будет выбрано по усмотрению пациентов и исследователей в момент V2.

Участок инъекции.

ИМР следует вводить путем глубокой подкожной инъекции, чередуя левую и правую переднебоковые и левую и правую заднебоковые части брюшной стенки, или бедер, или плечевых частей рук. В пределах заданной области местоположение следует изменять (чередовать) каждый раз во избежание кожных реакций в участке инъекции.

В дни визитов в исследовательский центр ИМР, подлежащий введению до завтрака, следует вводить самостоятельно в исследовательском центре под наблюдением сотрудника штата исследовательского центра.

7.2.4. Начальная доза и корректировки доз.

7.2.4.1. На протяжении вводной фазы.

Начальная доза инсулина гларгина.

С начала вводной фазы (визит 2) единственным разрешенным базальным инсулином является инсулин гларгин. Пациенты, получающие до скрининга любой базальный инсулин, отличный от инсулина гларгина, будут переведены на прием инсулина гларгина один раз в сутки в момент визита 2.

Рекомендации для перевода доз базального инсулина пациента от его схемы перед исследованием на схему в ходе исследования в момент V2 приведены ниже. Это только рекомендации, и при желании могут быть использованы другие схемы перехода.

Пациентов нужно проинформировать во время скринингового визита (V1), чтобы они не вводили утреннюю дозу базального инсулина в день V2, если это вообще возможно.

Пациенты, получающие инъекцию базального инсулина более 1 раза в сутки, будут переводиться на инъекцию раз в сутки в момент V2.

Общую дозу базального инсулина в день перед V2 будут применять для расчета начальной дозы в соответствии с правилами, описанными в табл. 1.

Таблица 1

Начальная доза инсулина гларгина при вводном визите

Пациенты, принимающие	Суточная доза (ЕД) инсулина гларгина будет равной
Инсулин гларгин	общей суточной дозе в день, предшествующий дню визита 2
базальный инсулин, отличный от инсулина гларгина, однократно один раз в день	общей суточной дозе в день, предшествующий дню визита 2
базальный инсулин, отличный от инсулина гларгина, более чем однократно один раз в день	80% от общей суточной дозы (= общая суточная доза, сниженная на 20%) в день, предшествующий дню визита 2

Инсулин гларгин можно инъектировать в любое время в течение суток, но в одно и то же время каждые сутки. Время инъекции один раз в сутки выбирают по усмотрению пациента и исследователя, и оно будет определено в момент визита 2 и должно оставаться примерно одинаковым на протяжении всего исследования (в ходе вводной фазы для всех пациентов и на протяжении периода рандомизированного лечения для пациентов, рандомизированных в группу инсулина гларгина).

Корректировка дозы инсулина гларгина.

Дозы будут корректировать на основании ежедневно измеряемого уровня SMPG натощак с целью улучшения гликемического контроля натощак и обеспечения соответствия пациентов критериям рандомизации (уровень HbA1c в момент визита 5 $\geq 7\%$ и $\leq 10\%$; среднее значение уровня SMPG натощак ≤ 140 мг/дл [7,8 ммоль/л], измерено в течение 7 дней до визита 6). Процедуру титрования для соответствия этим критериям, избегая при этом гипогликемии, выбирают на усмотрение исследователя. Небольшие снижения дозы допускаются, если имеет место гипогликемия, а также на усмотрение исследователя.

7.2.4.2. На протяжении периода рандомизированного лечения в открытом режиме.

7.2.4.2.1. Группа комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид.

Пациенты, которые получали инсулин гларгин (Lantus) утром в ходе вводной фазы:

пациенты, принимающие за день до визита 6 (D-1) суточную дозу инсулина гларгина

< 30 ЕД, будут начинать лечение при помощи комбинации с использованием шприц-ручки А при дозе 20 ЕД инсулина гларгина/10 мкг ликсисенатида,

≥ 30 ЕД будут начинать лечение при помощи комбинации с использованием шприц-ручки В при дозе, составляющей 30 ЕД инсулина гларгина/10 мкг ликсисенатида.

Первая инъекция будет осуществлена в исследовательском центре утром в день рандомизации.

Пациенты, которые получали инсулин гларгин во время суток, отличное от утра, в ходе вводной фазы.

Эти пациенты должны будут перейти на введение в пределах одного часа до завтрака. Ниже приведена процедура для перехода на другое время введения, но при желании можно применять другие схемы перехода:

утро визита в начальный момент времени после рандомизации (D1): инъекция во время пребывания пациента в исследовательском центре дозы инсулина гларгина, равной 1/2-2/3 (будет определено исследователем) дозы, вводимой за день до рандомизации (D-1);

следующим утром (D2), пациенты, принимающие за день до визита 6 (D-1) суточную дозу инсулина гларгина

< 30 ЕД, будут начинать лечение при помощи комбинации с использованием шприц-ручки А при дозе 20 ЕД инсулина гларгина/10 мкг ликсисенатида,

≥ 30 ЕД будут начинать лечение при помощи комбинации с использованием шприц-ручки В при дозе, составляющей 30 ЕД инсулина гларгина/10 мкг ликсисенатида.

Для всех пациентов эта первая доза (либо 20 ЕД/10 мкг, либо 30 ЕД/10 мкг) будет оставаться постоянной в течение 2 недель. В течение двух следующих недель любое необходимое повышение дозы будет ограничено максимальным повышением +2 ЕД, не чаще чем один раз в неделю.

После первых 4 недель дозы будут титровать один раз в неделю в соответствии с алгоритмом, описанным в табл. 2, пока пациент не достигнет целевого уровня SMPG натощак (от 80 до 100 мг/дл [от 4,4 до 5,6 ммоль/л]) без гипогликемии. После этого до конца исследования доза будет корректироваться по мере необходимости для поддержания данных целевых уровней SMPG натощак.

Пациентов, которые начинали лечение с помощью комбинации с постоянным соотношением с применением шприц-ручки А, а затем нуждались в суточной дозе > 40 ЕД, проинструктируют в отношении перехода от шприц-ручки А к шприц-ручке В: например пациент, получающий 40 ЕД с использованием шприц-ручки А и имеющий медиану значений концентрации глюкозы в плазме крови при самоконтроле (SMPG) на основании предыдущих 3 дней > 140 мг/дл ($> 7,8$ ммоль/л), будут нуждаться в корректировке дозы, составляющей +4 ЕД/сутки (в соответствии с табл. 1) до суточной дозы, составляющей 44 ЕД. Поскольку максимальная доза, предусмотренная для доставки с помощью шприц-ручки А, составляет 40 ЕД, пациент будет применять шприц-ручку В для осуществления самоинъекции скорректированной суточной дозы 44 ЕД.

Алгоритм корректировки дозы

Медиана значений SMPG натощак за предыдущие 3 дня	Корректировки дозы инсулина гларгина (ЕД/день)*
>140 мг/дл (>7,8 ммоль/л)	- 4
>100 и < 140 мг/дл (>5,6 и < 7,8 ммоль/л)	- 2
Целевой уровень гликемии: 80 и 100 мг/дл (4,4 и 5,6 ммоль/л) включительно	Без изменений
≥60 и < 80 мг/дл (≥3,3 и < 4,4 ммоль/л)	-2
<60 мг/дл (<3,3 ммоль/л) или появление 2 (или более) эпизодов симптоматической гипогликемии или одного эпизода тяжелой гипогликемии (требующего помощи), задокументированных на предыдущей неделе.	- 2 до -4 или по усмотрению исследователя или квалифицированного специалиста

* - корректировка дозы не должна осуществляться более чем один раз в неделю.

7.2.4.2.2. Группа инсулина гларгина.

Время инъекции должно оставаться таким же, как определено в момент визита 2 для вводной фазы.

Пациентам, рандомизированным в группу инсулина гларгина, будут вводить такую же суточную дозу инсулина гларгина в день рандомизации, что и в день перед рандомизацией, и затем при необходимости проводить титрование дозы инсулина на протяжении периода рандомизированного лечения в открытом режиме.

Дозу будут титровать один раз в неделю, следуя тому же алгоритму, что и для группы комбинации с постоянным соотношением (табл. 2), пока пациент не достигнет целевого уровня SMPG натощак (от 80 до 100 мг/дл [от 4,4 до 5,6 ммоль/л]) без гипогликемии. После этого до конца исследования дозу будут корректировать по мере необходимости для поддержания данных целевых уровней SMPG натощак.

7.2.4.2.3. В обеих группах.

Изменения дозы основаны на медиане значений SMPG натощак за последние 3 дня, измеренных пациентом с применением глюкометров и оборудования, предоставленных спонсором для этой цели.

Общая суточная доза инсулина гларгина будет ограничена до 60 ЕД. Если для поддержания уровня HbA1c ниже предварительно определенного порогового значения необходима доза >60 ЕД инсулина гларгина, дозу следует поддерживать на уровне 60 ЕД и следует ввести неотложную терапию (см. раздел 7.4). Все оценки, запланированные на визит окончания лечения, необходимо провести до начала неотложной терапии.

Глубокую клиническую оценку следует выполнять при титровании доз у пациентов. Исследователи могут корректировать, или прекращать титрование доз, или временно снижать дозу, если они считают, что дальнейшее титрование дозы будет опасным в это время.

Пациентов будут просвещать в отношении режима титрования доз, так что они смогут отслеживать его с помощью исследователя или квалифицированного представителя с медицинским дипломом. Пациентам будет разрешено повышать дозу самостоятельно при необходимости (т.е. медиана значений SMPG натощак, полученных в предыдущие 3 дня >100 мг/дл), но не более чем на +2 ЕД и не чаще чем раз в неделю. Все другие повышения дозы должны быть согласованы пациентом и соответствующим персоналом исследовательского центра. Все обсуждения должны быть задокументированы должным образом в медицинской карте пациента. При необходимости для пациентов будут доступны дополнительные контакты для обсуждения корректировок доз между запланированными визитами. На усмотрение исследователя допускается, чтобы опытные пациенты осуществляли корректировку доз инсулина IMP между запланированными визитами без предварительной консультации с персоналом исследовательского центра.

Дозы могут быть уменьшены или модифицированы в любое время в случае гипогликемии и в соответствии с медицинским мнением исследователя. Пациенты, которые испытывают гипогликемию с интенсивностью от умеренной до тяжелой в результате пропущенного приема пищи, непривычной физической нагрузки или употребления алкоголя, будут получать рекомендации в отношении того, как скорректировать свое поведение, и, необязательно, у них будет снижена доза инсулина (решение будет основано на клинической оценке исследователя).

7.3. Неисследуемые медицинские продукты.

Метформин (при необходимости) считается неисследуемым медицинским продуктом (NIMP). Его (коммерчески доступную таблетку метформина) будут вводить перорально в соответствии с его этикеткой, одобренной на региональном уровне.

Если пациенты принимают метформин в качестве фонового лечения, то его необходимо вводить в

стабильной дозе, составляющей по меньшей мере 1500 мг/день, или максимальной переносимой дозе в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга. Данную схему необходимо продолжать, и доза должна оставаться постоянной на протяжении всего исследования, если не существует конкретной проблемы безопасности, связанной с данным лечением. Применение сульфонилмочевин, глинидов, SGLT-2i и DPP-4i, если ранее имело место, будет прекращено в начале вводной фазы (визит 2), и их нельзя применять на протяжении вводной фазы и периода лечения.

Неотложную терапию (раздел 7.4) при необходимости будут рассматривать как NIMP.

О дозе лечения метформином или неотложной терапии будут сообщать в e-CRF.

Стоимость фонового лечения метформином (если применяется) или неотложной терапии, которая не покрывается медицинским страхованием, будет возмещена, если это разрешено региональными правилами.

7.4. Неотложная терапия.

Регулярные уровни SMPG натощак и уровни FPG (и уровни HbA1c после 12 недель) из центральной лаборатории требуются для того, чтобы гарантировать, что гликемические параметры остаются ниже предопределенных пороговых значений (см. ниже). Если все значения SMPG натощак за три дня подряд превышали конкретный предел, пациенту следует связаться с исследователем, и будет выполнено измерение уровня FPG в центральной лаборатории (и уровня HbA1c после 12 недель).

Пороговые значения являются следующими в зависимости от периода исследования:

от визита 13 (неделя 8) до визита 15 (неделя 12) (за исключением значения V15): уровень FPG >240 мг/дл (13,3 ммоль/л);

от визита 15 (неделя 12) до визита 21 (неделя 30) (включая значение V21): уровень FPG >200 мг/дл (11,1 ммоль/л) или уровень HbA1c >8%.

В случае уровней FPG или HbA1c выше пороговых значений исследователь должен убедиться в том, что не существует никакого разумного объяснения недостаточного контроля глюкозы и, в частности, что:

уровень глюкозы в плазме крови измерялся, когда пациент находился в состоянии натощак (т.е. после по меньшей мере 8-часового воздержания от пищи);

дозы средства для лечения протитрованы должным образом в соответствии с протоколом (до максимальной суточной дозы, составляющей 60 ЕД для обеих групп);

не имеет место интеркуррентное заболевание, которое может ухудшать гликемический контроль (например, инфекция);

соблюдение лечения является надлежащим;

соблюдение рациона и образа жизни является надлежащим.

Если что-либо из приведенного выше может разумно объяснить недостаточный гликемический контроль, исследователь должен предпринять соответствующие действия, т.е.:

оценить уровень глюкозы в плазме крови в состоянии натощак (т.е. после по меньшей мере 8 ч воздержания от пищи);

титровать дозы инсулина гларгина или комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликвисенатид в соответствии с протоколом (до максимум 60 ЕД для обеих групп);

иницировать оценку и лечение любого интеркуррентного заболевания (о которых нужно сообщить в частях AE/сопутствующий медикамент в e-CRF и медицинской карте пациента);

подчеркнуть абсолютную необходимость соблюдения лечения;

запланировать встречу с пациентом и квалифицированным специалистом по питанию для подкрепления рекомендаций в отношении абсолютной необходимости соблюдения рациона и образа жизни;

запланировать оценку уровней FPG/HbA1c в момент следующего визита (если следующий визит представляет собой телефонный звонок, его следует заменить визитом в исследовательский центр).

Если ни одна из приведенных выше причин не могут быть обнаружены, и/или соответствующие действия потерпели неудачу, или если доза составляет >60 ЕД, необходимо снизить уровень FPG/HbA1c ниже порогового уровня, при этом в качестве неотложной терапии может быть добавлен инсулин быстрого/короткого действия; причем это следует начинать с введения один раз в сутки, которое следует вводить с приемом пищи, отличным от завтрака, в группе комбинации с постоянным соотношением и любым приемом пищи для группы инсулина гларгина.

Все оценки (включая 2-часовой стандартизированный пробный прием пищи, но за исключением оценок РК и антител), запланированные на визит окончания лечения, следует провести перед началом неотложной терапии. После окончания выполнения таких оценок и начала неотложной терапии пациент будет оставаться в исследовании и будет продолжать лечение в рамках исследования (включая фоновую терапию). Запланированные визиты и оценки (включая оценки РК и антител, но за исключением пробного приема пищи и оценок PRO) следует выполнять вплоть до последнего запланированного визита.

Примечание.

Если результаты исследований центральной лаборатории демонстрируют уровни FPG и/или HbA1c выше порогового уровня(ей), исследователь получит предупреждение из центральной лаборатории.

Решение о начале неотложной терапии не должно быть основано на одном значении лабораторного

показателя. Если при обычном визите случайно обнаруживается уровень FPG выше порогового значения, исследователь должен убедиться в том, что удовлетворяются критерии неотложной терапии (т.е. 3 последовательных значения уровня SMPG натощак выше порогового уровня, подтвержденные с помощью значения показателя из центральной лаборатории) до начала неотложной терапии.

Кратковременное (максимум до 10 дней) применение терапии посредством инсулина быстрого/короткого действия (например, в связи с острой болезнью или хирургическим вмешательством) не будет рассматриваться как неотложная терапия. О всех таких случаях применения терапии посредством инсулина быстрого/короткого действия необходимо сообщать в e-CRF и медицинской карте пациента.

7.5. Процедуры ослепления исследования.

7.5.1. Способы ослепления исследования.

План данного исследования является открытым.

Компенсация за отсутствие ослепления.

Исследователь и спонсор не будут иметь доступа ни к данным относительно первичной конечной точки эффективности (т.е. уровню HbA1c), ни к данным конечных точек относительно стандартизованного пробного приема пищи, полученным после визита в начальный момент времени до V21 (неделя 30), или до визита окончания исследования в случае досрочного прекращения лечения. Однако исследовательская группа может проверять данные в отношении параметра первичной эффективности в описательных статистиках с замаскированным названием лечения при помощи IMP на протяжении совещаний по рассмотрению данных.

Представители ARAC, SAC и PSAC будут рассматривать и выносить решение в отношении событий слепым методом (также обратитесь, пожалуйста, к разделу 5.4).

Комитет по мониторингу данных получает неослепленные закрытые отчеты от независимого статистика для рассмотрения, которые должны обрабатываться строго конфиденциально. Ни один из этих отчетов не может быть доставлен посторонним лицам (также обратитесь, пожалуйста, к разделу 5.4.1).

7.6. Способ распределения пациентов в группу лечения.

Пациентов рандомизировали для получения в ходе 30-недельного периода лечения в открытом режиме, один раз в сутки, либо комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид, либо инсулина гларгина в отдельности. Рандомизационное соотношение составляет 1:1. Группу рандомизации стратифицируют по значению HbA1c (<8, ≥8%) в момент недели -1 и применению метформина в момент скрининга (Y, N).

Рандомизацию и назначение лечения выполняли централизованно с помощью интерактивной системы, обеспечивающей доступ путем голосового ответа и через интернет (IVRS/IWRS). Список номеров наборов для рандомизированного лечения создается централизованно Sanofi, и специалист по биостатистике исследования предоставляет схему рандомизации (включая стратификации) для IVRS/IWRS. Затем IVRS/IWRS создает список рандомизации пациентов, в соответствии с которым пациенты распределяются в группы лечения.

IMP (комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид или инсулин гларгин в отдельности) предоставляют в открытых коробках и идентифицируют по номерам наборов для лечения.

В момент скринингового визита исследователь или представитель с медицинским дипломом должен связаться с центром IVRS/IWRS для получения номера пациента. Идентификационный номер пациента (номер пациента) состоит из 9-значного номера, содержащего 3-значный код страны, 3-значный код центра и 3-значный хронологический номер пациента (который составляет 001 для первого пациента, прошедшего скрининг в центре, 002 - для второго пациента, прошедшего скрининг в том же центре, и т.д.).

В момент V6 (неделя 0), после V5 (неделя -1), обобщают результаты оценок и завершают оценки в начальный момент времени, связываются с IVRS/IWRS для рандомизации и распределения наборов для лечения. Для каждого рандомизированного пациента IVRS/IWRS будет распределять номер набора для лечения и количество наборов, подлежащих выдаче, соответствующие такой же группе лечения, что определена при рандомизации. После V6 (неделя 0) связываются с IVRS/IWRS снова каждый раз, когда необходимо распределение нового набора(ов) для лечения. IVRS/IWRS будет распределять наборы для лечения с применением их номеров наборов для лечения.

Рандомизированный пациент определяется как пациент, которого зарегистрировали и определили в рандомизированную группу лечения с помощью IVRS/IWRS, как описано в журнале регистрации IVRS/IWRS.

Пациент не может быть рандомизирован более одного раза за исследование. Кроме того, пациент не может быть введен в вводную фазу более одного раз.

7.7. Упаковка и инструкция по применению.

Упаковка соответствует режиму введения. Содержание инструкции по применению соответствует региональным нормативной спецификации и требованиям.

Соответствующее количество наборов будут выдавать для покрытия необходимости в них до следующего визита выдачи. Условия хранения и срок годности являются частью текста ярлыка.

Ярлыки на коробке со средствами лечения будут указывать на номер лечения (используемый для назначения лечения и сообщаемый в e-CRF). Номер пациента, номер визита и дату выдачи сотрудник штата исследовательского центра будет вносить вручную на ярлык коробки со средствами лечения перед выдачей.

Комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид.

Шприц-ручки А, содержащие 3 мл раствора с инсулином гларгином из расчета 100 ЕД/мл и ликсисенатидом из расчета 50 мкг/мл, поставляли в виде наборов для лечения в открытом режиме, которые содержат 3 предварительно заполненные шприц-ручки.

Шприц-ручки В, содержащие 3 мл раствора с инсулином гларгином из расчета 100 ЕД/мл и ликсисенатидом из расчета 33 мкг/мл, поставляли в виде наборов для лечения в открытом режиме, которые содержат 3 предварительно заполненные шприц-ручки.

Инсулин гларгин (Lantus® SoloSTAR®).

Шприц-ручки с инсулином гларгином (Lantus® SoloSTAR®), содержащие 3 мл раствора с инсулином гларгином из расчета 100 ЕД/мл, поставляли в виде наборов для лечения в открытом режиме, которые содержат 3 шприц-ручки Lantus® SoloSTAR®.

7.8. Условия хранения и срок хранения.

Исследователи или другие уполномоченные лица (например, фармацевты) ответственны за хранение IMP в защищенном и безопасном месте в соответствии с региональными правилами, спецификацией инструкции по применению, политикой и процедурами.

Контроль условий хранения IMP, в особенности контроль температуры (например, хранение в условиях холодильника), и информация в отношении стабильности при применении, и инструкции для обращения с соединением от Sanofi должны осуществляться в соответствии с правилами, предусмотренными спонсором.

Дата истечения срока указана на этикетках IMP, а условия хранения написаны на этикетках IMP и в листке-вкладыше с инструкцией.

Комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид.

Перед первым применением одноразовые шприц-ручки с комбинацией с постоянным соотношением нужно хранить при температуре от 2 до 8°C с защитой от света и нельзя замораживать.

Используемый одноразовый инжектор типа шприц-ручка нужно хранить при ниже +30°C (без помещения в холодильник) с защитой от света. Каждую шприц-ручку следует заменять, если ее полностью не использовали за 14 дней.

Инсулин гларгин (Lantus® SoloSTAR®).

Перед первым применением одноразовые шприц-ручки Lantus® SoloSTAR® нужно хранить при температуре от 2 до 8°C с защитой от свет, и нельзя замораживать.

Используемые одноразовые шприц-ручки Lantus® SoloSTAR® нужно хранить при температуре ниже +25°C (без помещения в холодильник) с защитой от света. Каждую шприц-ручку не следует использовать в течение более 28 дней после первого применения.

7.9. Ответственность.

Исследователь, больничные фармацевты или другой персонал, которому разрешено хранить и выдавать IMP, будут нести ответственность за то, чтобы используемый в клиническом исследовании IMP надежно хранился, как указано спонсором и в соответствии с применимыми нормативными требованиями.

Все IMP будут выдавать в соответствии с назначением исследователя, и ответственность исследователя состоит в том, чтобы удостовериться, что поддерживается аккуратная запись выданных и возвращенных IMP.

О любой проблеме качества, отмеченной при получении или использовании IMP (недостаток содержания, внешнего вида, соответствующей документации, инструкции по применению, срока годности и т.д.), нужно незамедлительно оповестить спонсора. Некоторые недостатки могут быть зарегистрированы посредством порядка подачи и рассмотрения жалоб.

Потенциальный дефект качества IMP может быть предметом инициирования процедуры отзыва со стороны спонсора. В данном случае исследователь будет нести ответственность за незамедлительное решение любого запроса, сделанного спонсором, с тем чтобы отозвать IMP и устранить потенциальные опасности.

Ни при каких обстоятельствах исследователь не поставяет IMP третьим лицам, не разрешает использовать IMP иначе, чем это предусмотрено протоколом данного клинического исследования, или распоряжаться IMP каким-либо другим образом.

7.9.1. Учет и соблюдение требований.

Исследователь проверяет соблюдение требований в отношении видов лечения в рамках исследования на основании дневника пациента и путем визуальной проверки возвращенных шприц-ручек с комбинацией с постоянным соотношением или шприц-ручек Lantus® SoloSTAR® и заполняет соответствующую "Форму регистрации средств лечения". Визуальная проверка возврата должна выполняться сотрудником штата исследовательского центра. Кроме того, он/она также регистрирует информацию о дозиро-

вании на соответствующих страницах e-CRF.

Для метформина (при необходимости) название, даты начала и конца лечения, общая суточная доза и т.д. будут задокументированы в первичных документах. Соблюдение требований в отношении метформина (при необходимости) будет проверяться путем опроса пациента и дневника для осмотра при каждом визите и будет задокументировано в первичных документах и в e-CRF.

7.9.2. Возвращение и/или ликвидация средств для лечения.

Пациенты должны возвращать использованные и используемые IMP (и соответствующие листки-вкладыши при необходимости) при каждом визите в исследовательский центр. Пациенты также возвращают неиспользованные IMP каждый раз, когда запланировано пополнение запасов (см. раздел 1.2).

Пациенты должны возвращать использованные, используемые и неиспользованные IMP в момент визита 21 (или визита окончательной оценке при "получении лечения" в случае окончательного досрочного прекращения).

Все частично использованные или неиспользованные средства лечения будут возвращены спонсору. Подробный журнал регистрации средств лечения возвращенных IMP будет создан исследователем (или фармацевтом) и подписан исследователем или мониторинговой командой.

В отношении NIMP, не предоставляемого спонсором, отслеживание и согласование должно быть достигнуто исследователем в соответствии с системой, предоставленной спонсором.

7.10. Сопутствующий медикамент.

Сопутствующий медикамент представляет собой любое средство лечения, получаемое пациентом одновременно с любым IMP в открытом режиме (о медикаментах также следует сообщать в течение скринингового периода и последующего наблюдения).

7.10.1. Разрешенная сопутствующая терапия.

Любые терапии или медикаменты, отличные от запрещенной сопутствующей терапии в дополнение к IMP, следует свести к минимуму на протяжении исследования. Однако, если это посчитают необходимым для благополучия пациента и при малой вероятности препятствования действию IMP, их можно назначать на усмотрение исследователя при стабильной дозе (по возможности).

В группе лечения комбинацией с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид, что касается пероральных медицинских продуктов, которые особенно зависимы от пороговых концентраций в отношении эффективности, таких как антибиотики, пациентам следует рекомендовать принимать эти медицинские продукты по меньшей мере за 1 ч до или через 4 ч после инъекции ликсисенатида. Кишечнорастворимые составы, содержащие вещества, чувствительные к разрушению в желудке, следует вводить за 1 ч до или через 4 ч после инъекции ликсисенатида.

Конкретные виды лечения, которые продолжались до начала исследования и/или назначались или изменялись на протяжении исследования, должны быть зарегистрированы в e-CRF и первичных данных (обратитесь, пожалуйста, к разделу 9.2).

7.10.2. Сопутствующая терапия диабета.

Пациентов включают на фоне терапии, предусматривающей стабильную схему введения базального инсулина в отдельности или в комбинации с 1-2 OAD со стабильной дозой в течение по меньшей мере 3 месяцев до скринингового визит, причем они могут представлять собой: метформин (≥ 1500 мг/день или максимально переносимая доза), сульфонилмочевину (SU), глинид, ингибитор дипептидил-пептидазы-4 (DPP-4) или ингибиторы SGLT-2.

Начиная с V2, все пациенты получают инсулин гларгин в качестве базального инсулина.

Предыдущие применение OAD (SU, глинид, DPP-4i или SGLT-2i), отличных от метформина, будет прекращено с момента визита 2. Предыдущее лечение метформином, если имеет место, будет продолжаться на протяжении всего исследования. Прием метформина следует продолжать при стабильной дозе на протяжении всего исследования, если нет конкретной проблемы безопасности, связанной с данным лечением. Об изменениях доз лечения метформином следует должным образом сообщать в медицинской карте пациента и в eCRF (см. раздел 7.3).

Никакие другие сопутствующие виды противодиабетического лечения, за исключением неотложной терапии, не должны применяться в данном исследовании.

7.10.3. Запрещенная сопутствующая терапия.

Следующие лекарственные средства не допускаются на протяжении скринингового периода (включая фазу скрининга и вводную фазу) и рандомизированного периода лечения в открытом режиме:

любые средства для снижения уровня глюкозы, отличные от IMP, утвержденной фоновой противодиабетической терапии (метформин, при необходимости) и неотложной терапии, при необходимости;

примечание: допускается кратковременное применение (≤ 10 дней) инсулина быстрого/короткого действия в связи с острой болезнью или хирургическим вмешательством (например, инфекционным заболеванием); прием сульфонилмочевины, глинида, ингибитора SGLT-2 или ингибитора DPP-IV, если ранее имел место, следует прекратить в момент 42;

системные глюкокортикоиды в течение более чем 10 дней (допускается применение местно наносимых или ингаляционных форм);

лекарственные средства для снижения веса тела.

На протяжении 3-дневного периода последующего наблюдения допускаются любые виды лечения (кроме антагонистов рецептора GLP-1) на усмотрение исследователя.

8. Оценка исследуемого медицинского продукта.

Все анализы биологической эффективности и безопасности будут проводиться в центральной лаборатории. Детальная информация в отношении забора, контроля и анализа образцов будет предоставлена в отдельном руководстве.

8.1. Первичная конечная точка.

8.1.1. Первичная конечная точка эффективности.

Изменение уровня HbA1c от начального момента времени до недели 30.

8.2. Вторичные конечные точки.

8.2.1. Вторичная конечная точка(и) эффективности.

Количественные вторичные конечные точки эффективности представляют собой:

изменение уровня PPG и отклонения уровня глюкозы через 2 ч в ходе стандартизированного пробного приема пищи от начального момента времени до недели 30,

изменение веса тела от начального момента времени до недели 30,

изменение профилей SMPG по 7 моментам времени от начального момента времени до недели 30 (в каждый момент времени и усредненное суточное значение),

изменение суточной дозы инсулина гларгина от начального момента времени до недели 30,

изменение уровня PPG от начального момента времени до недели 30,

изменение уровня PPG и отклонения уровня глюкозы через 30 мин и 1 ч в ходе стандартизированного пробного приема пищи от начального момента времени до недели 30.

Качественные вторичные конечные точки эффективности представляют собой:

процентную долю пациентов, достигающих уровня HbA1c $\leq 6,5\%$ на неделе 30,

процентную долю пациентов, достигающих уровня HbA1c $< 7\%$ на неделе 30,

процентную долю пациентов, достигающих уровня HbA1c $< 7\%$ без прибавления веса тела на неделе 30,

процентную долю пациентов, достигающих уровня HbA1c $< 7\%$ на неделе 30 без задокументированной [PG ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л)] симптоматической гипогликемии в течение 30-недельного периода рандомизированного лечения,

процентную долю пациентов, достигающих уровня HbA1c $< 7\%$ без прибавления веса тела на неделе 30 и без задокументированной [PG ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л)] симптоматической гипогликемии в течение 30-недельного периода рандомизированного лечения,

процентную долю пациентов, нуждающихся в неотложной терапии в течение 30-недельного периода лечения в открытом режиме.

Период наблюдения за конечными точками эффективности.

Период "получения лечения" в отношении конечных точек эффективности (первичных и вторичных конечных точек эффективности) определен как время от первой инъекции IMP в открытом режиме до 14 дней для уровня HbA1c; 0 дней для параметров стандартизированного пробного приема пищи, уровня SMPG по 7 моментам времени и дозы инсулина гларгина; 1 дня для уровня FPG и 3 дней для веса тела после последней инъекции IMP или до введения неотложной терапии, в зависимости от того, что наступит раньше.

Значение в начальный момент времени для конечных точек эффективности представляет собой последнее доступное значение до первой инъекции IMP.

8.2.2. Конечные точки безопасности.

Конечные точки безопасности оценивают по симптоматической гипогликемии (задокументированной, вероятной, тяжелой симптоматической гипогликемии),

нежелательным явлениям, серьезным нежелательным явлениям и AESI,

значениям лабораторных показателей в отношении безопасности,

показателям жизненно важных функций и физикальному обследованию,

электрокардиограмме (ЭКГ),

иммуногенности (переменные для антител): антитела к ликсисенатиду и/или антитела к инсулину (группа комбинации с постоянным соотношением).

Период наблюдения за конечными точками безопасности.

Период наблюдения за данными безопасности будет разделен на 3 сегмента.

Период до проведения лечения определен как время между датой информированного согласия и первой инъекцией IMP в открытом режиме.

Период "получения лечения" определен как время от первой инъекции IMP в открытом режиме до 3 дней (1 день для симптоматической гипогликемии) после последней инъекции IMP, независимо от введения неотложной терапии. 3-дневный интервал выбирают на основании периода полувыведения IMP

(примерно в 5 раз превышает период полувыведения ликсисенатида).

Период после проведения лечения определен как время, начиная с 4 дня после последней инъекции IMP в открытом режиме (после периода "получения лечения").

Значение в начальный момент времени для конечных точек безопасности будет представлять собой последнее доступное значение до первой инъекции IMP.

8.2.2.1. Симптоматическая гипогликемия.

Будут оценивать симптоматическую гипогликемию (задокументированную, вероятную, тяжелую симптоматическую гипогликемию). В отношении подробностей обратитесь, пожалуйста, к разделу 9.6.1.

8.2.2.2. Нежелательные явления.

Будут оценивать АЕ, включая SAE и AESI. В отношении подробностей обратитесь, пожалуйста, к разделу 9.4 и разделу 9.7.

Сбор информации о нежелательных явлениях: информацию о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях будут собирать с момента подписания информированного согласия и затем при каждом визите до конца исследования.

8.2.2.3. Лабораторные переменные в отношении безопасности.

Все лабораторные данные, перечисленные в данном разделе, будут измерять в центральной лаборатории. Лабораторные данные будут собирать во время визитов, обозначенных в разделе 1.2. Клинические значения лабораторных показателей будут анализировать после перевода в стандартные международные единицы. Международные единицы будут применять во всех перечнях и таблицах. При необходимости будет представлена стандартная единица.

Будут анализировать следующие лабораторные переменные безопасности:

гематология: общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты), дифференциальный анализ крови (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы) и анализ тромбоцитов;

клиническая химия: уровни общего билирубина (и в случае значений выше нормального диапазона дифференциация на конъюгированный и неконъюгированный билирубин), AST, ALT, ALP, G-GT, креатинина, мочевой кислоты, натрия, калия, кальция, фосфора;

параметры содержания липидов (общий холестерин, HDL-холестерин, LDL-холестерин, триглицериды);

уровень амилазы и липазы в сыворотке крови;

уровень кальцитонина в сыворотке крови;

оценка соотношения альбумин/креатинин в моче (следует проводить на первом утреннем образце мочи).

Кроме того, следующие лабораторные данные также будут собирать в момент скринингового визита, визита в начальный момент времени и при визитах в исследовательский центр в зависимости от задачи (см. раздел 1.2) для идентификации пациентов с критериями исключения, способностью к деторождению или сообщениями безопасности:

поверхностный антиген вируса гепатита В и антитело к вирусу гепатита С (только в момент скрининга);

анализ мочи (анализируется в центральной лаборатории): pH, глюкоза, кетоны, лейкоциты, содержание крови/гемоглобина, белок (только в момент скрининга);

тест сыворотки крови на наличие беременности у женщин, способностью к деторождению;

уровень FSH и эстрадиола в сыворотке крови (только у женщин, нуждающихся в подтверждении постменопаузного статуса и только в момент скрининга).

В случае подозрения на острый панкреатит лабораторные исследования в отношении безопасности, включая уровни амилазы и липазы, следует осуществлять, не допуская промедления. Также обратитесь, пожалуйста, к разделу 9.6.4.

Для пациентов, которые одновременно получают лечение с помощью пероральных антикоагулянтов, значения международного коэффициента нормализации (INR) (измеренные в привычной для пациента лаборатории), следует сообщать в e-CRF каждый раз, когда они доступны, в сочетании с фактической дозой антикоагулянта.

Примечания: любое отклоняющееся от нормы значение лабораторного показателя следует подвергать немедленной повторной проверке (по возможности с помощью центральной лаборатории) для подтверждения перед принятием решения об окончательном прекращении приема IMP для рассматриваемого пациента. Также обратитесь, пожалуйста, к разделу 9.3 и разделу 9.4.2.

8.2.2.4. Показатели жизненно важных функций.

Клиническую безопасность будет оценивать по физикальному обследованию,

показателям жизненно важных функций (систолическое и диастолическое кровяное давление, частота сердечных сокращений).

Кровяное давление (мм рт. ст.) следует измерять, когда пациент спокоен и сидит, а его рука находится на уровне средней части грудины и поддерживается. Измерения следует проводить при стандарти-

зированных условиях, примерно в одно и то же время суток, на одной и той же руке, с помощью одного и того же устройства (после того как пациент отдохнул в комфортных условиях в течение по меньшей мере пяти минут), и значения следует регистрировать в e-CRF. Должны быть зарегистрированы как систолическое кровяное давление, так и диастолическое кровяное давление. Устройства для измерения кровяного давления нужно регулярно перекалибровывать в соответствии с инструкциями производителя.

Определение руки для измерения кровяного давления.

В момент визита 1 скринингового периода кровяное давление следует измерить на обеих руках после 5 мин в сидячем положении, а затем снова через две минуты на обеих руках в сидячем положении. В данный визит будет определена рука с более высоким диастолическим давлением, что укажет стандартную руку для будущих измерений на протяжении всего исследования. Самые высокие значения будут регистрировать в e-CRF (все значения кровяное давление следует регистрировать в первичных данных).

Частоту сердечных сокращений (уд./мин) будут измерять во время измерения кровяного давления.

8.2.2.5. Переменные электрокардиограммы (ЭКГ).

Будут анализироваться "нормальные" или "отклоняющиеся от нормы" оценки ЭКГ.

ЭКГ измеряют автоматически с помощью устройства, полученного от исследователя, в виде автоматической ЭКГ в 12 отведениях. О статусе ЭКГ, "нормальный" или "отклоняющийся от нормы", будут сообщать в e-CRF, как определено исследователем.

ЭКГ в 12 отведениях осуществлять спустя по меньшей мере 10 мин положения лежа на спине. Электроды следует размещать на одном и том же месте для каждой регистрации ЭКГ на протяжении всего исследования.

Каждую запись анализируют в сравнении с записью, зарегистрированной во время скрининга. Исходную запись хранят в качестве первичных данных.

Примечания: каждый отклоняющийся от нормы параметр ЭКГ следует подвергать немедленной повторной проверке для подтверждения перед принятием решения об окончательном прекращении лечения с помощью IMP для рассматриваемого пациента. Также обратитесь, пожалуйста, к разделу 9.3 и разделу 9.4.2.

8.2.2.6. Иммуногенность.

Переменные для антител.

Для группы комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид: статус в отношении антител к ликсисенатиду (положительный, отрицательный) и их концентрация.

Для обеих групп лечения: статус отношений антител к инсулину гларгину (положительный, отрицательный) и их титр, а также изменение от начального момента времени на протяжении хода клинического исследования с дополнительным определением перекрестной реактивности в отношении человеческого инсулина у пациентов, положительных в отношении антител к инсулину гларгину.

Уровни антител к ликсисенатиду и/или антител к инсулину будут измерять в день 1 и на неделе 30.

Момент времени забора образцов.

Образцы крови для определения антител к инсулину и антител к ликсисенатиду будут забирать до инъекции IMP, в день 1 и на неделе 30, в обеих группах лечения на антитело к инсулину и у всех пациентов, которых лечат с помощью ликсисенатида, на антитело к ликсисенатиду. Образцы также будут отбирать в случае досрочного прекращения приема IMP, при наличии возможности (см. раздел 9.3).

Примечание: также будут проводит забор одного образца на неделе 30 (V21) для потенциальных дополнительных измерений иммуногенности.

Процедуры обработки антителами к ликсисенатиду и инсулину.

Подробные процедуры подготовки, хранения и отправки образцов будут описаны в специальном лабораторном руководстве.

Биоаналитический способ.

Антитела к инсулину и антитела к ликсисенатиду будут определять в централизованных лабораториях с применением валидированных методик анализа.

8.3. Другая конечная точка(и).

8.3.1. Фармакокинетика.

8.3.1.1. Фармакокинетические параметры.

Общую и активную концентрация ликсисенатида в плазме крови будут оценивать в течение периода времени от 1 до 4 ч после инъекции на день 1 фазы лечения и перед инъекцией, а также в период от 1 до 4 ч после инъекции на неделе 30 (для пациентов из группы комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид).

8.3.1.2. Момент времени забора образцов.

Забор образцов для определения РК ликсисенатида.

Для общей и активной концентраций ликсисенатида соответственно следует отбирать три образца крови для пациентов из группы комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид: в момент визита в начальный момент времени и визита окончания исследования, как описано в графике процедур. Забор одного образца будут проводить непосредственно перед инъекцией IMP на неделе 30 и по одному образцу будут отбирать в течение периода времени от 1 до 4 ч после инъ-

екции в день 1 и на неделе 30. Образцы также будут отбирать в случае досрочного прекращения приема ИМР или в случае применения неотложной терапии, при наличии возможности.

8.3.1.3. Процедура обработки для определения РК.

Подробные процедуры подготовки, хранения и отправки образцов описаны в отдельном лабораторном руководстве.

8.3.1.4. Биоаналитический способ.

Общая концентрация ликсисенатида.

Для определения общих концентраций ликсисенатида (связанного и не связанного с антителами к ликсисенатиду) образцы плазмы крови будут анализировать с применением валидированного способа ELISA с нижней границей количественного определения, составляющей 5,5 пг/мл.

Активная концентрация ликсисенатида.

Для определения активных концентраций ликсисенатида образцы плазмы крови будут анализировать с применением валидированного клеточного анализа с нижней границей количественного определения, составляющей 40 пг/мл.

Активные концентрации будут анализировать по меньшей мере для 100 пациентов из группы комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид, хотя забор образцов крови будут проводить у всех пациентов в данной группе.

8.3.2. Сообщаемые пациентом исходы лечения.

Опросники сообщаемых пациентом исходов лечения (PRO) включают TRIM-D, EQ-5D и IWQoL-Lite, описанные далее в данном разделе. Эти три показателя PRO будут применяться в начальный момент времени, неделе 12 и в момент окончания лечения. Глобальные оценочные шкалы эффективности лечения, рассчитанные на пациента и врача, будут применяться в момент окончания исследования.

TRIM-D, EQ-5D и IWQoL: пациентов будут просить заполнить опросники самостоятельно во время выбранных клинических визитов (см. график процедур исследования) в конкретных буклетах, независимо от исследователя, сотрудника штата исследовательского центра и какой-либо помощи друзей или родственников. В целях обеспечения валидности пациентов будут просить ответить на все вопросы данных опросников в начале визита в тихом месте и, находясь при этом в исследовательском центре, чтобы вернуть заполненные опросники исследователю или его/ее работнику в тот же день. График заполнения опросников определен в графике процедур исследования (раздел 1.2). Опросники приведены в приложении D.

Опросники PRO будут анализировать с применением оценок, полученных на протяжении периода от первой инъекции ИМР в открытом режиме согласно рандомизации до 3 дней после последней инъекции ИМР или до введения неотложной терапии, в зависимости оттого, что наступит раньше.

8.3.2.1. Относящаяся к лечению мера влияния в отношении диабета (TRIM-D).

Общее связанное с лечением влияние на связанное с состоянием здоровья качество жизни пациентов, удовлетворенность лечением и характер лечения будут оцениваться с применением опросника TRIM-D.

Опросник TRIM-D (приложение D) представляет собой тест из 28 пунктов с 5 доменами, оценивающими трудности лечения, повседневную жизнь, контроль диабета, соблюдение требований и психологическое здоровье. Данный тест PRO можно оценивать независимо для каждого домена или в виде общего показателя.

Варианты ответа по пятибалльной шкале Лайкерта, для всех пунктов, находятся в диапазоне от (1) совсем не доволен/удобно, от никогда до чрезвычайно/почти всегда, всегда или чрезвычайно недоволен/неудобно до (5) чрезвычайно доволен/удобно в зависимости от основного пункта и оцениваются по шкале от 0 до 100, так что более высокий показатель указывает на лучшее состояние здоровья (меньшее отрицательное влияние).

Переменные TRIM-D включают ответ на каждый пункт и изменение показателей TRIM-D (общий показатель и отдельный показатель для каждого из пяти доменов) от начального момента времени до конечной точки.

Показатель домена рассчитывают, если пациент отвечает, по меньшей мере, на половину пунктов в домене из нескольких пунктов (или половину плюс один в случае доменов с нечетным количеством пунктов).

8.3.2.2. Европейский опросник оценки качества жизни по пяти направлениям (EQ 5D).

Связанное с состоянием здоровья качество жизни пациентов (HRQoL) будут оценивать с применением опросника EQ-5D.

Опросник EQ-5D (приложение E) представляет собой измерительный инструмент для самостоятельного выполнения из 6 пунктов, состоящий из 2 компонентов: описательного профиля и визуальной аналоговой шкалы с одним индексом (VAS). Описательный профиль оценивает состояние здоровья по 5 направлениям: подвижность, самообслуживание, обычная деятельность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессия. Респондентов просили указать, имеют ли они: 1) отсутствие проблем; 2) некоторые/умеренные проблемы или 3) критические проблемы в каждом из 5 направлений. Затем их ответы сопоставлялись с ранее полученными величинами полезности для каждой из 243 возможных комбина-

ций. Данные величины полезности предназначены для представления оценок общества о желательности данного состояния здоровья. Величины полезности получали из общей популяции в Великобритании и США.

VAS-записи согласно личному мнению пациента относительно его текущего состояния здоровья на вертикальной шкале оценки с показателями, находящимися в диапазоне 0 до 100, при этом 0 представляет собой наихудшее состояние здоровья, которое можно представить, а 100 представляет собой наилучшее состояние здоровья, которое можно представить. VAS рассматривают как отображение общей HRQoL пациента.

Переменные EQ-5D включают ответ на каждый пункт, изменение показателя по 5 направлениям от начального момента времени до конечной точки, изменение единого индекса полезности от начального момента времени до конечной точки и изменение ощущаемого состояния здоровья на VAS от начального момента времени до конечной точки.

Показатель EQ-5D и единый индекс полезности будут рассчитывать, только если для всех 5 направлений описательного профиля даны правильные ответы.

8.3.2.3. Влияние веса на качество жизни - упрощенный (IWQOL-Lite).

Связанное с весом тела качество жизни пациентов будут оценивать с применением опросника IWQOL-Lite.

Опросник IWQOL-Lite (приложение F) представляет собой измерительный инструмент для самостоятельного оценивания из 31 пункта, который обеспечивает надежное измерение того, как вес пациента влияет на его/ее качество жизни. Пять доменов IWQOL-Lite представляют собой физическое функционирование, самооценку, сексуальную жизнь, психологический дистресс в обществе и работу. Показатели IWQOL-Lite (общий показатель и отдельные показатели для каждого из пяти доменов) находятся в диапазоне от 0 до 100, при этом 0 соответствует самому худшему результату, а 100 представляет самый лучший.

Переменная IWQOL-Lite включает ответ на каждый пункт и изменение показателей IWQOL-Lite (общий показатель и отдельный показатель для каждого из пяти доменов) от начального момента времени до конечной точки.

Показатель для каждого домена рассчитывают, только если пациент ответил, по меньшей мере, на половину пунктов в домене из нескольких пунктов (или половину плюс один в случае доменов с нечетным числом пунктов), и для общего показателя только если дан ответ на 75% пунктов.

8.3.2.4. Глобальные оценочные шкалы эффективности лечения, рассчитанные на пациента и врача.

Глобальные оценочные шкалы эффективности лечения, рассчитанные на пациента и врача, представляют собой измерительные инструменты для самостоятельного выполнения, которые будут обеспечивать измерение того, является ли общий ответ пациентов на лечение отличным, хорошим, умеренным, слабым, либо состояние пациента ухудшается. Переменные, связанные с данными глобальными оценочными шкалами эффективности лечения, рассчитанными на пациента и врача, предусматривают ответ на каждый вопрос по окончании лечения.

8.3.3. Фармакогенетическая оценка.

Забор образцов для фармакогенетического исследования является необязательным для пациента. Для тех пациентов, которые подписали специальную форму информированного согласия, будут проводить забор одного образца крови объемом 6 мл предпочтительно в начальный момент времени (V6; день 1), но забор образца также можно проводить в момент любого последующего визита.

Данные, полученные из генетического материала, можно применять для определения возможной связи между генами и ответами на лечение с помощью ликсисенатида. ДНК будут хранить на протяжении 15 лет от момента заполнения отчета о клиническом исследовании.

Процедуры для забора, хранения и транспортировки фармакогенетических образцов описаны в специальном документе, включенном в руководство для центральной лаборатории.

Спонсором были включены меры безопасности для защиты конфиденциальности сведений пациента. Образцу крови и экстрагированной ДНК будет присвоен второй номер, генетический ID (деидентифицирующий код), который отличается от ID субъекта. Данное "двойное кодирование" проводят для разграничения медицинской информации пациента и данных ДНК. Данные клинического исследования (закодированные с помощью ID субъекта) будут храниться в отдельной базе данных в месте, отличном от базы данных, содержащей фармакогенетические данные (закодированные с помощью генетического ID). Ключ, связывающий ID субъекта и генетический ID, будет находиться в ведении третьего лица, под соответствующим контролем доступа. Сопоставление клинических данных и фармакогенетических данных для целей анализа данных будет возможно только при применении этого ключа, который будет находиться под строгим контролем доступа. Все данные будут сообщаться только в закодированной форме, чтобы сохранить конфиденциальность сведений.

8.4. Способы оценки эффективности.

8.4.1. Измерение уровня HbA1c.

Для оценок приемлемости и эффективности данного исследования уровень HbA1c измеряют с помощью центральной лаборатории "Национальной программы стандартизации гликогемоглобина"

(NGSP), сертифицированной на уровне I.

8.4.2. Стандартизированный пробный прием пищи.

Пациентов будут подвергать стандартизированной пищевой провокационной пробе для оценки уровней глюкозы натощак и после приема пищи (центральная лаборатория), а также отклонение уровня глюкозы в плазме крови.

Стандартизированный прием пищи содержит примерно 600 ккал и в его состав входят от 50 до 55% углеводов, от 15 до 20% белков и от 25 до 30% жиров.

Состав и количество стандартизированного приема пищи должны быть идентичными на протяжении всего исследования.

Если пациент нуждается в получении средства неотложной противодиабетической терапии, стандартизированный пробный прием пищи следует выполнять до введения средства неотложной терапии, и его не будут выполнять в момент окончательного визита при "получении лечения".

В случае окончательного прекращения лечения с помощью IMP стандартизированный пробный прием пищи следует проводить только в том случае, если пациентом получен IMP в день визита.

В день стандартизированного пробного приема пищи пациенты будут приходить в исследовательский центр утром, в состоянии натощак длительностью по меньшей мере 8 ч, и они не должны принимать никакой пищи или напитков, за исключением воды, до запланированного стандартизированного пробного приема пищи. Инъекцию комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид в момент V21 (неделя 30) следует осуществлять в исследовательском центре в присутствии персонала, задействованного в исследовании, за 30 мин до начала стандартизированного приема пищи. Пациент в группе инсулина гларгина будет инъектировать свой инсулин гларгин в свое обычное время инъекции.

Стандартизированный прием пищи для всех пациентов должен осуществляться в течение 15-минутного периода.

Забор крови для измерения уровня глюкозы в плазме крови проводится 5 раз:

- за 30 мин до начала приема пищи и перед введением IMP, если IMP инъектируют перед завтраком, непосредственно перед началом стандартизированного приема пищи (0 мин),
- через 30 мин после начала стандартизированного приема пищи,
- через 60 мин после начала стандартизированного приема пищи,
- через 120 мин после начала стандартизированного приема пищи.

Точные моменты времени инъекции IMP и стандартизированного приема пищи, а также заборов крови должны быть задокументированы.

8.4.3. Профили уровней глюкозы в плазме крови при самоконтроле (SMPG), а также применение глюкометра, дневников пациента и проведение тренировок.

8.4.3.1. Профили уровней глюкозы в плазме крови при самоконтроле (SMPG).

Измерения SMPG включают следующее.

Уровень SMPG натощак.

Уровень SMPG натощак будут применять при необходимости исследователь и пациенты для титрования и корректировки дозы инсулина гларгина или дозы комбинации, а также для отслеживания гликемического контроля (раздел 8.4). Уровень SMPG натощак должен измеряться пациентом до завтрака и перед введением средств для снижения уровня глюкозы (IMP или метформина при необходимости) один раз в сутки от визита 2 до конца лечения.

Ежедневные значения SMPG натощак должны быть зарегистрированы в дневнике пациента. Следующие ежедневные значения SMPG натощак будут вводиться в e-CRF:

значения из последних 3 дней, приводящие к изменению дозы инсулина,

значения, измеренные в ходе 7 дней за неделю до визита 6 (применяются для оценки приемлемости в отношении рандомизации).

Профиль уровней SMPG по 7 моментам времени.

Профиль уровней SMPG по 7 моментам времени следует измерять в следующие 7 моментов времени: до приема пищи и через 2 ч после приема пищи в ходе завтрака, ланча, обеда и при отходе ко сну. Два часа после приема пищи (завтрака, ланча или обеда) определены как через 2 ч после начала приема пищи.

Пациентов просят выполнить измерение профиля уровней SMPG по 7 моментам времени за один 24-часовой период в 2 различных дня недели до V6 (неделя 0), V15 (неделя 12) и V21 (неделя 30, визит оценки при окончании лечения). Все значения SMPG, измеренные в эти дни, будут регистрироваться в дневнике и перенесены в e-CRF.

В дни оценки профиля по 7 моментам времени информация в отношении моментов времени приема пищи и отхода ко сну, времени инъекции и доз IMP должна быть зарегистрирована в дневнике пациента и внесена в e-CRF.

Уровни SMPG во время приступов симптоматической гипогликемии.

Во всех случаях, когда пациент ощущает симптомы гипогликемии, при возможности пациент (или окружающими в соответствующих случаях) должен измерить уровень глюкозы в плазме крови. Пациен-

ты должны быть проинструктированы в отношении измерения уровней глюкозы в плазме крови перед введением глюкозы или потреблением углеводов во всех случаях, когда подозревают симптоматическую гипогликемию (раздел 9.6.1), кроме случаев, когда из соображений безопасности необходимо немедленное экстренное введение глюкозы/углеводов до подтверждения.

Значения SMPG следует вносить в дневник пациента и вводить в e-CRF.

Дополнительные уровни SMPG.

Исследователь может принять решение о запросе более частого самоконтроля уровня глюкозы в плазме крови, если он/она сочтут это необходимым для пациента. Значения SMPG следует вносить в дневник пациента.

8.4.3.2. Глюкометр, дневники пациента и тренировка.

Всех пациентов обеспечивают глюкометром, соответствующими материалами медицинского назначения (ланцетами, тест-полосками и т.д.), листком-вкладышем и дневниками в момент визита V2 (неделя -6), чтобы они осуществляли самостоятельное измерение глюкозы в плазме крови и его регистрацию. Пациентов проинструктируют, чтобы они приносили свои глюкометры и дневники пациента с собой при каждом визите в исследовательский центр.

Глюкометры должны быть откалиброваны в соответствии с инструкциями, приведенными на листке-вкладыше в упаковке, и штат исследования в исследовательском центре также должен регулярно проверять глюкометры с применением предоставленных контрольных растворов для валидации данных.

В момент визита V2 (неделя -6) пациенты проходят тренировку для точного измерения значений уровня глюкозы в плазме крови с помощью глюкометра и для корректной регистрации значений и другой запрашиваемой информации в дневниках пациента. Обязанностью исследователя является объяснения пациентам необходимости измерения уровней глюкозы в запрашиваемые моменты времени и корректной регистрации всех значений SMPG в дневниках пациента. Тренировку повторяют по мере необходимости в моменты визитов при исследовании.

Инструкции о том, как заполнять дневник пациента на ежедневной основе, будут предоставлены сотрудником штата исследовательского центра. При каждом визите в исследовательский центр

сотрудник штата исследования в исследовательском центре проводит осмотр дневника пациента, значения SMPG, которые хранятся в памяти глюкометра, будут загружать, распечатывать, датировать, подписывать и сохранять в папке пациента. Эта информация поможет исследователю оценить эффекты лечения, скорректировать дозы инсулина и оценить соблюдение требований.

Примечание: значения SMPG, зарегистрированные в дневнике, которые нужно ввести в e-CRF, должны быть проверены на соответствие с информацией, полученной из глюкометра. В случае несоответствия должна быть задокументирована причина несоответствия. При необходимости обусловленное этим действие (например, тренировка пациента в отношении правильного документирования значений) также должно быть задокументировано. Подтвержденные значения будут введены в e-CRF исследователем или квалифицированным представителем на основании значений глюкометра на выходе.

Дневник пациента включает без ограничения следующую информацию:

время и доза инъекций IMP (комбинация инсулин гларгин/ликсисенатид или инсулин гларгин), пропущенная инъекция IMP (включая дату начала и дату конца), время и значение SMPG натощак, время начала приемов пищи и измерения уровня SMPG, а также значения глюкозы в плазме крови в день определения профиля по 7 моментам времени, потенциальные изменения в лечении метформином, нежелательные явления, включая показатели и симптомы, свидетельствующие о возникновении гипогликемии, и локальные реакции в участке инъекции, если таковые имеются.

8.4.4. Вес тела.

Вес тела следует определять у пациента в нижнем белье или в очень легкой одежде и без обуви, а также с пустым мочевым пузырем. Одни и те же весы следует применять на протяжении всего исследования и калибровать на регулярной основе в соответствии с рекомендациями производителя.

Рекомендовано применение рычажных весов; если применяют цифровые весы, тестирование с применением контрольного груза представляет особую важность. Поверхность пола, на которой находятся весы, должна быть жесткой и не должна быть покрыта ковром или другим мягким материалом. Весы должны быть сбалансированы, как путем установки грузов на ноль, так и путем выравнивания датчика баланса. Пациент должен стоять в центре платформы, поскольку положение не по центру может повлиять на измерения. Грузы двигают, пока коромысло весов не будет сбалансировано (стрелки выровнены). Показатель веса считывают и регистрируют в e-CRF и первичных данных. Сообщаемые пациентом показатели веса не приемлемы; пациенты не должны сами считывать информацию весов.

8.4.5. Доза IMP.

Пациенты ежедневно документируют свою дозу IMP или любую пропущенную инъекцию IMP в дневнике пациента.

В e-CRF будут вводить следующие значения:

суточные дозы IMP, применяемые в течение последних 3 дней в неделю до недели 12, а затем дозу,

применяемую в течение последних 3 дней перед каждым визитом (включая каждый визит в виде телефонного звонка);

суточные дозы ИМР, применяемые в дни определения профиля уровней глюкозы в крови по 7 моментам времени;

пропущенные инъекции ИМР.

В случае досрочного прекращения участия в исследовании или неотложной терапии данные для последних 3 дней недели перед временем прекращения лечения или неотложной терапии следует вводить в e-CRF.

8.4.6. Уровень глюкозы в плазме крови натощак.

Уровень FPG измеряют в центральной лаборатории. В моменты V5 и V21 измерение уровня FPG будет частью стандартизированного пробного приема пищи.

8.5. Пригодность измерений.

Ожидается, что комбинация базального инсулина с агонистом рецептора GLP-1 (GLP-1RA) будет снижать уровень HbA1c в качестве дополнительного действия в отношении уровней глюкозы как натощак, так и после приема пищи, без прибавления веса или даже с потерей веса, и ограниченного повышенного риска возникновения гипогликемии при инъекции один раз в сутки.

Анализ первичной эффективности данного исследования, обеспечивающего сравнение комбинации с постоянным соотношением инсулина гларгина с инсулином гларгином, будет основан на первичной переменной: изменение уровня HbA1c от начального момента времени до недели 30.

Концентрация HbA1c отражает гликемические изменения на протяжении предыдущих 120 дней и является, таким образом, средним гликемическим индексом, документируя гликемический контроль за прошедший 2-3-месячный период.

Также было показано, что уровень HbA1c коррелирует с развитием долгосрочных осложнений диабета, а снижение уровня HbA1c, как известно, снижает риск долгосрочных микрососудистых осложнений. Следовательно, уровень HbA1c считается подходящей первичной конечной точкой для оценки эффекта лечения в отношении гликемического контроля. Кроме анализа изменения уровня HbA1c от начального момента времени, анализ респондеров позволит продемонстрировать клиническую значимость снижения наблюдаемого уровня HbA1c. Продолжительность лечения в рамках исследования, как полагают, является достаточной для достижения устойчивых состояний с применением ИМР после титрования дозы инсулина и для обеспечения адекватной оценки зависимых от времени изменений уровня HbA1c и сопутствующего риска гипогликемии.

Проблема прибавления веса при диабете 2 типа является широко известной. Более чем 80% индивидуумов с диабетом 2 типа имеют избыточный вес тела, многие во время постановки диагноза. Следовательно, ятрогенное прибавление веса не только является нежелательным, но представляет собой важную клиническую проблему, которая может стать препятствием для успешной организации гликемического контроля. Контроль веса тела представляет собой одну из причин для выбора агониста рецептора GLP-1 вместо инсулина быстрого действия, чтобы усилить терапию с помощью базального инсулина для данной популяции пациентов с диабетом 2, которые имеют избыточный вес тела или ожирение. Принимая во внимание большое влияние связанного с инсулином прибавления веса тела, представляется целесообразным включить изменение веса тела в качестве вторичной конечной точки эффективности.

Инсулин гларгин целенаправленно воздействует, в первую очередь, хотя и не исключительно, на гипергликемию натощак, а ликсисенатид эффективно воздействует на гликемию, возникающую после приема пищи, в основном за счет замедления опорожнения желудка. Следовательно, оценка уровней глюкозы как натощак, так и после приема пищи (после стандартизированного приема пищи) является уместной для данного исследования. Эти 2 параметра уровня глюкозы в крови также рассматриваются регуляторными органами в качестве сопутствующей мерой эффективности противодиабетического средства.

Безопасность будут оценивать согласно стандартным клиническим и лабораторным измерениям. Также будут оцениваться специфические представляющие интерес параметры безопасности для инъекруемого пептида для снижения уровня глюкозы, такие как симптоматическая гипогликемия, реакции в участке инъекции и потенциальные аллергические реакции. Кроме того, поскольку ликсисенатид представляет собой агонист рецептора GLP1, будут отслеживать уровни панкреатических ферментов (амилаза и липаза) и концентрацию кальцитонина в сыворотке крови и сообщать о них на протяжении исследования в соответствии со специальными процедурами (раздел 9.6)

9. Процедуры исследования.

Данный раздел предназначен для обобщения информации, не представленной в графике процедур исследования или в разделе 9.

9.1. Расписание визитов.

В данном разделе не повторяется информация о расписании визитов и процедур/оценок, перечисленных в "Графике процедур исследования" в разделе 1.2. Целью данного раздела является предоставление детальной информации о том, как нужно осуществлять определенные процедуры/оценки.

Данное исследование проводят в отношении амбулаторных пациентов, и оно состоит из 11 визитов

в исследовательский центр и 11 визитов в виде телефонного звонка. Кроме того, необязательные визиты в виде телефонного звонка для мониторинга титрования инсулина должны быть запланированы каждый раз, когда это сочтет необходимым исследователь.

Пациент должен находиться в состоянии натошак во время всех визитов в исследовательский центр. В случае всех данных визитов пациент должен появиться утром, примерно в одно и то же время, насколько это возможно. Пациент должен принять средство для лечения метформином и инъектировать комбинацию с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид или инсулин гларгин (при необходимости) в исследовательском центре после осуществления забора образца крови натошак. Инсулин гларгин будет инъектироваться в обычное время, зафиксированное в момент V2, даже если оно приходится на период 8-часового воздержания от пищи.

Состояние натошак определяют как голодание на протяжении ночи, но не менее 8 ч, что предусматривает отсутствие приема пищи или жидкости, отличной от воды. ИМР и другие средства для снижения уровня глюкозы (т.е. метформин, при необходимости) следует вводить после забора образца крови натошак для всех лабораторных тестов в исследовательском центре.

Примечание: если пациент не находится в состоянии натошак в момент визитов, описанных выше, забор образца крови не проводится, и должен быть назначен новый прием пациента на следующий день, при наличии возможности, с инструктированием о прибытии в состоянии натошак.

Интервал для проведения визита: для вводной фазы интервал для проведения визита, составляющий ± 3 дня, является приемлемым при использовании даты визита 2 в качестве точки отсчета. На протяжении периода лечения в открытом режиме интервал для проведения визита, составляющий ± 3 дня для промежутка времени от визита 7 до визита 15 и ± 5 дней для промежутка времени от визита 16 до визита 21, является приемлемым при использовании дня 1 (день визита 6) в качестве точки отсчета. Интервал для проведения визита, составляющий -1 день или +3 дня для визита в ходе последующего наблюдения после проведения лечения (V22), является приемлемым с использованием дня визита 21 в качестве точки отсчета. Если дата одного визита меняется, то следующий визит должен происходить в соответствии с исходным расписанием.

9.1.1. Скрининговый период (от недели -8 до недели 0).

Только пациенты, соответствующие всем критериям включения, являются кандидатами для прохождения скрининга. Скрининговый период составляет приблизительно 8 недель и включает фазу скрининга, которая составляет до двух недель от момента скринингового визита (V1, неделя -8) до вводного визита (V2, неделя -6), и вводную фазу, которая составляет от вводного визита (V2, неделя -6) до визита в начальный момент времени (V6, неделя 0).

Только пациенты, которые соответствуют критериям включения, как отмечено в разделе 6.1, могут проходить скрининг. Подтверждение диагноза T2DM является обязанностью исследователя.

Фоновое лечение метформином (при необходимости) в стабильной дозе следует продолжать на протяжении скринингового периода.

Все лабораторные тесты, осуществляемые в центральной лаборатории, которые необходимы для проверки критериев исключения пациентов, выполняют в момент скринингового визита. В момент V2 (неделя -6) в зависимости от доступности лабораторных параметров подходящие пациенты могут войти во вводную фазу. Вводный визит (V2) можно проводить менее чем через 2 недели после скринингового визита, если доступны лабораторные данные. После скринингового периода пациенты, которые соответствуют критериям отбора в конце скринингового периода, как отмечено в разделе 6.2.4, могут войти в период рандомизированного лечения в открытом режиме.

9.1.1.1. Визиты в исследовательский центр: V1 (скрининговый визит, неделя -8); V2 (вводный визит, неделя -6); V5 (неделя -1).

Относительно полного перечня и содержания процедур/оценок, запланированных в ходе визитов, пожалуйста, обратитесь к "Графику процедур исследования" в разделе 1.2, а относительно подробного описания оценок - к разделу 8 и разделу 9.6.

Ниже приведены подробности процедур/оценок, подлежащих выполнению при визитах в исследовательский центр в течение скринингового периода и которые не были описаны в другом месте.

Информированное согласие.

Пациент будет получать устную информацию о целях и способах данного исследования, его ограничениях и рисках и продолжительности исследования в момент скринингового визита. Письменная информация будет предоставлена пациенту, и она должна быть подписана пациентом и следователем до любых исследований.

Демографическая информация, анамнез диабета и медицинский/хирургический анамнез, сердечно-сосудистые заболевания и аллергии в анамнезе, злоупотребление алкоголем и привычка к курению, а также медикаменты.

Будет проводиться сбор демографических данных, таких как дата рождения, пол и раса. Сведения, касающиеся анамнеза диабета, будут включать документацию о продолжительности диабета, микрососудистые осложнения в анамнезе (ретинопатии, нейропатии и нефропатии) и гестационный диабет в

анамнезе в соответствующих случаях. Будут зарегистрированы медицинский/хирургический анамнез, включая сердечно-сосудистые заболевания и аллергии в анамнезе и аллергии в семейном анамнезе пациента. Будут собирать данные по злоупотреблению алкоголем в ходе последних 12 месяцев до скринингового визита и привычки к курению.

Проверка предыдущего приема медикаментов относится к документации о медикаменте, включая средства для снижения уровня глюкозы и отпускаемые без рецепта медикаменты. У женщин со способностью к деторождению должны быть задокументированы способы контрацепции.

Консультация в отношении рациона и образа жизни.

Обратитесь, пожалуйста, к разделу 7.1.

Контакт с IVRS/IWRS.

С IVRS/IWRS будут связываться для уведомления о скрининге и распределении номеров пациентов (раздел 7.6). Пожалуйста, обратите внимание, что важным является связь с IVRS/IWRS до того, как производится забор любого образца крови, поскольку номер пациента предоставляется IVRS/IWRS и его нужно сообщать в бланках-требованиях лаборатории.

Тренировка в отношении устройств для самоинъекции и выдача инсулина гларгина.

Выдают одно инъекционное устройство типа шприц-ручка с листком-вкладышем с инструкцией. Пациента инструктируют сотрудники штата исследования о том, как правильно применять шприц-ручку, как ее хранить, и также инструктируют относительно техники самоинъекции. Обратитесь, пожалуйста, к разделу 7.2.2.

Проверка соблюдения требований.

Проверка соблюдения требований включает соблюдение требований в отношении метформина (при необходимости), лечения инсулином и применения глюкометра, просмотр ежедневных значений SMPG натошак и дневника пациента.

Выдача глюкометра и тренировка.

Обратитесь, пожалуйста, к разделу 8.4.3.2.

Начальная доза инсулина гларгина и корректировка дозы.

Подходящие пациенты будут входить в 6-недельную вводную фазу с переводом на инсулин гларгин (при необходимости) и/или с оптимизацией его дозы (см. подробности в разделе 7.2.4).

Тестирование в центральной лаборатории.

Производят забор образца крови для всех тестов центральной лаборатории, необходимых для проверки критериев исключения.

Обеспечивают пациентов контейнером для сбора мочи и инструктируют их о том, как в домашних условиях утром собирать их первую утреннюю мочу и приносить образец мочи в исследовательский центр в момент запланированного визита.

Пациенту выдают направление на следующий визит (визит в исследовательский центр или визит в виде телефонного звонка). Пациентов инструктируют о том, чтобы они возвращались в исследовательский центр утром и приносили глюкометр, дневник и шприц-ручки с инсулином гларгином.

9.1.1.2. Визиты в виде телефонного звонка: V3 (неделя -4) и V4 (неделя -2).

Пациенту звонит исследователь или квалифицированный представитель в запланированное время. Если звонок был совершен сотрудником штата исследовательского центра, не являющимся исследователем, с исследователем должны проконсультироваться при подозрении на AE/SAE и проинформировать в случае наблюдения AE/SAE. Визит в виде телефонного звонка необязательно может проводиться в виде клинического визита в случае симптоматической гипогликемии/AE или по другим причинам.

Во время телефонного звонка следует задать следующие вопросы:

Наблюдалось ли у Вас какое-нибудь новое медицинское явление, заболевание или симптом с момента последнего визита?

Наблюдались ли у Вас какие-нибудь изменения в уже существующем медицинском состоянии, заболевании или симптоме с момента последнего визита?

Проводили ли Вы отмену, замену, прием или добавление каких-либо медикаментов (включая OAD, в соответствующем случае) с момента последнего визита?

Наблюдались ли у Вас какие-либо симптомы или явления гипогликемии и AE?

Удобно ли Вам обращаться с дневником, глюкометром и устройством для инъекций IMP или Вам нужны какие-либо дополнительные объяснения?

Визиты в виде телефонного звонка также будут включать следующее:

запрашивание пациента о SMPG натошак перед завтраком и дозе инсулина в последние 3 дня, включая день визита;

корректировку дозы инсулина гларгина при необходимости;

регистрацию AE и явлений симптоматической гипогликемии (если таковые имели место);

регистрацию применения или замены любого медикамента.

Пациента будут инструктировать в отношении следующего.

проведения необходимых измерений SMPG;

ежедневного заполнения дневника;

самоинъекции один раз в день инсулина гларгина при дозе, назначенной исследователем; контакта с исследовательским центром в случае возникновения нежелательного явления, фиксирования события в дневнике пациента и возвращения в исследовательский центр в случае необходимости.

Пациенту дадут направление для последующих визитов (визит в исследовательский центр или визит в виде телефонного звонка) и напомнят им, чтобы они приходили натошак на следующий визит в центр, если это запланировано.

9.1.2. Период рандомизированного лечения в открытом режиме (от недели 0 до недели 30).

Пациенты, соответствующие всем критериям включения и не имеющие критериев исключения в конце скринингового периода, признаются подходящими для принятия участия в периоде рандомизированного лечения в открытом режиме. Продолжительность периода лечения в открытом режиме составляет 30 недель \pm 5 дней от визита в начальный момент времени (V6, неделя 0) до визита окончания лечения (V21, неделя 30).

Каждый пациент проводит самостоятельное введение IMP один раз в день на протяжении периода лечения в открытом режиме. Дозу IMP будут корректировать в соответствии со значениями SMPG натошак, документально подтвержденными в дневнике пациента (раздел 7.2.4.2).

9.1.2.1. Визит в начальный момент времени (V6, неделя 0, день 1).

Относительно полного перечня и содержания процедур/оценок, запланированных в ходе визита, пожалуйста, обратитесь к "Графику процедур исследования" в разделе 1.2, а относительно подробного описания оценок - к разделу 8 и разделу 9.6.

Ниже приведены подробности процедур/оценок, которые будут выполняться во время данного визита и которые не были описаны в другом месте.

Во время данного визита пациент должен вернуться в исследовательский центр утром после 8 ч, проведенных натошак, без проведения своей инъекции инсулина или введения метформина (в соответствующем случае) дома. Пациенты будут приходить в исследовательский центр с глюкометром для измерения концентрации глюкозы в крови, дневником и использованными, неиспользованными и используемыми шприцами-ручками с инсулином гларгином.

Проверка соблюдения требований.

Проверка соблюдения требований включает соблюдение требований в отношении инсулина гларгина и лечения метформином (в соответствующем случае) и применения глюкометра, просмотр ежедневных значений SMPG натошак, а также значений концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени и дневника пациента. Если пациент не в досточной степени соблюдает требования процедур исследования, то сотрудник штата исследовательского центра повторит проведение тренировки.

Контакт с IVRS/IWRS.

После завершения проведения оценок в начальный момент времени и подтверждения пригодности исследователь связывается с IVRS/IWRS для проведения рандомизации. Группу лечения (т.е. комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид или инсулин гларгин) объявляет IVRS/IWRS.

Тренировка в отношении устройства для самоинъекции и выдача IMP.

Сотрудник штата исследования инструктирует пациентов, рандомизированных в группу комбинации, как правильно использовать и хранить шприц-ручку А и шприц-ручку В с комбинацией. Также инструктируют относительно техники самоинъекции. Выдают инъекционное устройство типа шприц-ручка с листком-вкладышем с инструкцией.

Пациенты, рандомизированные в группу инсулина гларгина, будут продолжать использовать шприц-ручку с инсулином гларгином (SoloStar). При необходимости можно повторить тренировку с шприц-ручкой SoloStar. Выдают инъекционное устройство типа шприц-ручка. Обратитесь, пожалуйста, к разделу 7.2.2.

Начальная доза и корректировка дозы IMP.

Подходящие пациенты будут начинать 30-недельный период рандомизированного лечения в открытом режиме с получением либо комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид, либо инсулина гларгина (см. подробности в разделе 7.2.4).

Пациенту выдают направление на следующий визит в виде телефонного звонка, который будет происходить через одну неделю.

9.1.2.2. Визиты в виде телефонного звонка: V1 (неделя 1); V9 (неделя 3); V11 (неделя 5); V12 (неделя 6); V14 (неделя 10); V16 (неделя 15); V18 (неделя 21); V20 (неделя 21).

Пациенту звонит исследователь или квалифицированный представитель в запланированное время. Если звонок был совершен сотрудником штата исследовательского центра, не являющимся исследователем, с исследователем должны проконсультироваться при подозрении на AE/SAE и проинформировать в случае наблюдения AE/SAE. Визит в виде телефонного звонка необязательно может проводиться в виде клинического визита, в случае симптоматической гипогликемии/AE или по другим причинам.

Во время телефонного звонка следует задать следующие вопросы.

Наблюдалось ли у Вас какое-нибудь новое медицинское явление, заболевание или симптом с момента последнего визита?

Наблюдались ли у Вас какие-нибудь изменения в уже существующем медицинском состоянии, заболевании или симптоме с момента последнего визита?

Проводили ли Вы отмену, замену, прием или добавление каких-либо медикаментов (включая OAD, в соответствующем случае) с момента последнего визита?

Наблюдались ли у Вас какие-либо симптомы или явления гипогликемии и АЕ?

Удобно ли Вам обращаться с дневником, глюкометром и устройством для инъекций ИМР или Вам нужны какие-либо дополнительные объяснения?

Корректировали ли Вы прием ИМР с момента последнего визита? В соответствующем случае, какова Ваша доза ИМР?

Измеряли ли Вы какое-либо значение SMPG натощак, выходящее за диапазон 80-100 мг/дл (4,4-5,6 ммоль/л)?

Измеряли ли Вы какое-либо значение SMPG натощак, превышающее от визита 13 (неделя 8) до визита 15 (неделя 12) (за исключением значения V1 5):

FPG >240 мг/дл (13,3 ммоль/л);

от визита 15 (неделя 12) до визита 21 (неделя 30) (включая значение V21):

FPG >200 мг/дл (11,1 ммоль/л).

Визиты в виде телефонного звонка также будут включать следующее:

запрашивание пациента о SMPG натощак перед завтраком и дозе инсулина в последние 3 дня, включая день визита;

корректировку дозы ИМР (инсулина гларгина или комбинации инсулина гларгина/ликсисенатида) для продолжения лечения в направлении целевого значения SMPG натощак от 100 до 80 мг/дл (от 5,6 до 4,4 ммоль/л) включительно;

регистрацию АЕ и явлений симптоматической гипогликемии (если таковые имели место);

регистрацию применения или замены любого сопутствующего медикамента.

Пациента будут инструктировать в отношении следующего:

проведения необходимых измерений SMPG;

ежедневного заполнения дневника;

самоинъекции один раз в день ИМР при дозе, назначенной исследователем;

контакта с исследовательским центром в случае возникновения нежелательного явления, фиксирования события в дневник пациента и возвращения в исследовательский центр в случае необходимости.

Пациентам дадут направление для последующих визитов (визит в исследовательский центр или визит в виде телефонного звонка) и напомнят им, чтобы они приходили натощак на следующий визит в центр, если это запланировано.

9.1.2.3. Визиты в исследовательский центр: V8 (неделя 2); V10 (неделя 4); V13 (неделя 8); V15 (неделя 12); V11 (неделя 18); V19 (неделя 24).

Относительно полного перечня и содержания процедур/оценок, запланированных в ходе визитов, пожалуйста, обратитесь к "Графику процедур исследования" в разделе 1.2, а относительно подробного описания оценок - к разделу 8 и разделу 9.6.

Ниже приведены подробности процедур/оценок, которые будут выполняться во время визитов и которые не были описаны в другом месте.

Проверка соблюдения требований.

Проверка соблюдения требований включает соблюдение требований в отношении ИМР и лечения метформином (в соответствующем случае), и применения глюкометра, просмотр ежедневных значений SMPG натощак, а также значений концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени и дневника пациента. Если пациент не соблюдает требования исследования полностью, то сотрудник штата исследовательского центра должен повторить проведение тренировки.

Пациентов инструктируют, чтобы они возвращались в исследовательский центр утром в состоянии натощак в случае всех визитов в исследовательский центр с глюкометром и дневником для каждого визита в исследовательский центр. Пациенты будут возвращать использованные шприцы-ручки/использующиеся шприцы-ручки при каждом визите в исследовательский центр и неиспользованные шприцы-ручки в ходе визитов, при которых запланировано пополнение запасов.

По завершению каждого визита в исследовательский центр будет выдаваться направление на следующий визит (визит в исследовательский центр или визит в виде телефонного звонка).

9.1.2.4. Визит окончательной оценки при "получении лечения"/окончания лечения (V21, неделя 30).

Относительно полного перечня и содержания процедур/оценок, запланированных в ходе визита, пожалуйста, обратитесь к "Графику процедур исследования" в разделе 1.2, а относительно подробного описания оценок - к разделу 8 и разделу 9.6.

Те же процедуры/оценки, включая контакт с IVRS/IWRS, запланированный на визит 21 (неделя 30), следует проводить в случае преждевременного окончательного прекращения лечения (раздел 9.3.2). Контакт с IVRS/IWRS следует осуществлять с целью регистрации окончания лечения.

Должно быть выдано направление на визит в виде телефонного звонка в ходе последующего наблюдения после проведения лечения.

9.1.3. Визит в виде телефонного звонка в ходе последующего наблюдения после проведения лечения (V22).

После последней инъекции инсулина гларгина или комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид либо как запланировано, либо досрочной, через 3 (-1/+3) дня осуществляют визит в ходе последующего наблюдения после проведения лечения. Этот визит может представлять собой визит в виде телефонного звонка или, при необходимости, визит в исследовательский центр в случае продолжающегося или нового нежелательного явления в течение периода после проведения лечения.

Пациенту звонит исследователь или квалифицированный представитель с медицинским дипломом в определенный, предварительно согласованный момент времени.

Во время телефонного звонка следует задать следующие вопросы.

Наблюдалось ли у Вас какое-нибудь новое медицинское явление, заболевание или симптом с момента последнего визита?

Наблюдались ли у Вас какие-нибудь изменения в уже существующем медицинском состоянии, заболевании или симптоме с момента последнего визита?

Меняли, принимали или добавляли ли Вы какие-нибудь новые медикаменты с момента последнего визита?

Все сообщения о явлениях гипогликемии (если таковые имели место) или любых нежелательных явлениях регистрируются. Регистрируется применение или замена каких-либо сопутствующих медикаментов, в том числе неотложной терапии.

Контакт с IVRS/IWRS осуществляют для уведомления об окончании исследования.

9.2. Определение первичных данных.

9.2.1. Первичные данные, присутствующие в папке пациента.

Оценки, сообщаемые в e-CRF, должны быть подтверждены соответствующим образом подписанной с указанием личности первичной документацией, связанной без ограничений со следующим:

согласие и подпись информированного согласия с указанием идентификационного номера исследования;

идентификационный номер пациента, последнее участие в клиническом исследовании, медицинский анамнез, ассоциированные заболевания и данные, связанные с исследуемой патологией;

способ контрацепции для женщин со способностью к деторождению;

причина отсутствия способности к деторождению для рассматриваемых женщин (например, период постменопаузы, гистерэктомия в анамнезе);

предшествующий и сопутствующий медикамент (в том числе фоновый метформин и неотложная терапия);

идентификационный номер исследования;

номер набора для лечения, даты введения и дозы комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид или инсулина гларгина в отдельности (шприц-ручка Lantus®Solostar®, шприц-ручка А и шприц-ручка В);

соблюдение требований в отношении метформина, если необходимо согласно оценкам с помощью проведения интервью и дневника пациента;

даты визитов и оценок, включая отчет о результатах;

показатели жизненно важных функций, рост, вес тела;

переданные по факсу отчеты центральной лаборатории и оригинальные отчеты, полученные в исследовательском центре (с датой и подписью главного исследователя или младшего исследователя);

подтверждения уведомления IVRS/IWRS с помощью факса или электронной почты (скрининг, отсев по результатам скрининга, вводный период, отсев во вводном периоде, рандомизация, перераспределение лечения, прекращение лечения/исследования, окончание исследования, замена лечения, если необходимо, и т.д.);

записи ЭКГ с подписью и датой;

нежелательные явления и последующее наблюдение;

в случае SAE, повышения уровня липазы/амилазы >2 ULN, повышения уровня кальцитонина исследовательский центр должен подшить к первичным документам, по меньшей мере, копии отчетов о госпитализации и любых соответствующих отчетов исследований (например, записей визуализации, отчетов специалиста и т.д.), в которых задокументировано последующее наблюдение за SAE или AESI;

дата и причина преждевременного прекращения лечения (если таковое имело место).

Первичную документацию можно найти в следующих документах:

удостоверении личности пациента,

медицинском анамнезе,

температурном листе,

заключении диетолога,

заключении лечащего врача,

дневниках пациента,

распечатках SMPG с датой и подписью, при этом данные загружены из глюкометра.

9.2.2. Требования по проверке первичных данных для пациентов, не прошедших рандомизацию.

Для пациентов, не прошедших рандомизацию, первичные данные, которые должны быть проверены, включают детали идентификации пациента, информированное согласие, подписанное пациентом, идентификационный номер исследования, даты визитов исследования и основные причины, которые препятствуют рандомизации.

9.3. Обращение с пациентами, которые временно или окончательно прекращают лечение, или пациентами, которые прекращают исследование.

Прием IMP следует продолжать при любой возможности. В случае, если прием IMP остановлен, следует определить, можно ли сделать остановку временной; окончательное прекращение использования IMP должно быть крайней мерой. Любое прекращение использования IMP должно быть полностью задокументировано в e-CRF. В любом случае пациент должен оставаться в исследовании как можно дольше.

9.3.1. Временное прекращение лечения исследуемым медицинским продуктом (исследуемыми медицинскими продуктами).

Временное прекращение лечения может быть предусмотрено исследователем вследствие предполагаемых АЕ или по другим причинам. В случае прерывания лечения из-за АЕ сразу после того, как исследователь сделает вывод на основании его/ее справедливого медицинского мнения, что ответственность IMP в возникновении рассматриваемого события была маловероятной, и если критерии отбора для исследования все еще удовлетворяются (обратитесь к разделу 6), то возобновление лечения с помощью IMP будет проводиться при тщательном и надлежащем мониторинге в клинике и/или лаборатории.

Все сроки временного прекращения лечения должны регистрироваться исследователем на соответствующих страницах e-CRF, если они считаются подтвержденными.

9.3.2. Окончательное прекращение лечения исследуемым медицинским продуктом (исследуемыми медицинскими продуктами).

Окончательное прекращение лечения представляет собой любое прекращение лечения, ассоциированное с бесповоротным решением исследователя или пациента не воздействовать на пациента с помощью IMP в любой момент времени.

9.3.3. Перечень критериев для бесповоротного прекращения лечения.

Пациенты могут отказаться от лечения с помощью IMP, если они решат поступить таким образом, в любой момент времени и независимо от причины, или это может быть решение исследователя. Должны быть предприняты все попытки задокументировать причины прекращения лечения, и это должно быть задокументировано в e-CRF.

Пациенты могут отказаться от лечения с помощью IMP в случае следующего:

по собственному запросу пациента;

если, по мнению исследователя, продолжение введения IMP будет наносить вред самочувствию пациента;

по конкретному запросу спонсора.

Пациент должен отказаться от лечения с помощью IMP в любом из следующих случаев:

интеркуррентное патологическое состояние, при котором требуется прекращение приема IMP: например отклонения лабораторных показателей от нормы (см. дерево принятия решений и общее руководство для последующего наблюдения отклонения лабораторных показателей от нормы в приложении В), диагноз острый панкреатит, подтвержденный гастроэнтерологическим обследованием и визуализацией (раздел 9.6.4), значение уровня кальцитонина ≥ 50 пг/мл (см. раздел 9.6.6);

беременность.

Любые отклоняющиеся от нормы значения лабораторных показателей или параметр ЭКГ будут подвергнуты немедленной повторной проверке для подтверждения перед принятием решения об окончательном прекращении приема IMP для рассматриваемого пациента.

9.3.4. Обращение с пациентами после окончательного прекращения лечения.

Пациентов будут сохранять в исследовании как можно дольше и проводить последующее наблюдение в соответствии с процедурами, перечисленными в данном протоколе (за исключением 3-дневной оценки безопасности в ходе последующего наблюдения после проведения лечения, оценки РК и антитела, пробного приема пищи и оценки PRO) до запланированной даты завершения исследования, или нормализации или стабилизации любого АЕ, требующего последующего наблюдения, как указано в данном протоколе, в зависимости от того, что наступит позже.

Если возможно, после окончательного прекращения лечения независимо от причины, пациентов как можно скорее будут подвергать оценке с применением процедуры, запланированной в норме для последнего дня введения дозы IMP (визит окончания лечения), включая образцы для определения РК и антител, оценок PRO, в соответствующем случае.

Пробный прием пищи будут осуществлять только в том случае, если прием IMP не был остановлен, и если пациент не получает неотложной терапии. Два образца для определения РК, запланированные в норме для визита окончания лечения, следует отбирать только в том случае, если последнюю дозу вводят во время визита, в ином случае достаточно одного образца для определения РК.

Все случаи окончательного прекращения лечения должен регистрировать исследователь на соот-

ветствующих страницах CRF и в медицинской карте пациента, если они подтверждены. IVRS/IWRS следует оповещать, когда пациент преждевременно прекращает лечение.

9.3.5. Процедура и последствия отказа от лечения для пациента.

Пациенты могут отказаться от исследования до завершения исследования, если они решат поступить таким образом, в любой момент времени и независимо от причины. Если возможно, пациентов подвергают оценке с применением процедуры, запланированной в норме на визит окончания исследования, включая образцы для определения ПК и антител, а также оценки PRO, в соответствующем случае.

В случае пациентов, которые отказались возвращаться в исследовательский центр, исследователь должен сделать оптимальную попытку повторно установить контакт с пациентом (например, связаться с семьей пациента или частным врачом, посмотреть доступные регистры или базы данных здравоохранения) и определить его/ее состояние здоровья, включая, по меньшей мере, сведения о том, жив ли он/она. Попытки установить контакт с такими пациентами должны быть задокументированы в медицинской карте пациента (например, время и даты попыток телефонного контакта, квитанция об отправлении заказного письма).

В плане статистического анализа будет указано, как этих пациентов, утраченных для последующего наблюдения, будут оценивать с точки зрения их первичных конечных точек.

Пациенты, которые отказались от исследования, не могут быть повторно рандомизированы (проходить лечение) в исследовании. Их номера включения и лечения не должны использоваться повторно.

9.4. Обязанность исследователя, касающаяся отчета об оценке безопасности.

9.4.1. Определения нежелательных явлений.

9.4.1.1. Нежелательное явление.

Нежелательное явление (AE) представляет собой любое неблагоприятное медицинское явление у пациента или пациента, участвующего в клиническом исследовании, которому вводили фармацевтический продукт, и которое необязательно имеет причинно-следственную связь с данным лечением.

9.4.1.2. Серьезное нежелательное явление.

Серьезным нежелательным явлением (SAE) является любое неблагоприятное медицинское явление, которое при какой-либо дозе:

приводит к смерти, или

представляет угрозу для жизни, или

(примечание: термин "представляет угрозу для жизни" в определении "серьезный" относится к явлению, при котором пациент подвергался риску смерти в момент явления; он не относится к явлению, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если было бы более тяжелым)

требует госпитализации в стационаре или продолжения действующей госпитализации, или

приводит к стойкой или значительной инвалидизации/утрате трудоспособности, или

представляет собой врожденную аномалию/врожденный порок развития,

представляет собой важное с медицинской точки зрения явление.

Медицинское и научное мнения должны учитываться при решении вопроса о том, подходит ли экспресс-отчетность в других ситуациях, как, например, важные медицинские явления, которые непосредственно могут не представлять угрозу для жизни или не приводят к смерти или госпитализации, однако могут подвергать риску пациента или могут требовать осуществления медицинского или хирургического вмешательства (т.е. специальных мер или корректирующей терапии) для предотвращения одного из других исходов, перечисленных в определении выше.

Примечание: следующий перечень важных с медицинской точки зрения явлений предназначен служить в качестве руководства для определения того, какое состояние следует рассматривать как важное с медицинской точки зрения явление. Перечень не предназначен быть исчерпывающим.

Интенсивное лечение в отделении оказания неотложной помощи или дома в случае:

аллергического бронхоспазма,

форм дискразии крови (т.е. агранулоцитоза, апластической анемии, аплазии костного мозга, миелодисплазии, панцитопении и т.д.),

конвульсий (судорожные припадки, эпилепсия, эпилептический припадок, кратковременная потеря сознания и т.д.),

развития зависимости от лекарственных средств или злоупотребления лекарственными средствами,

ALT>3 ULN+уровень общего билирубина >2 ULN или бессимптомного повышения уровня ALT>10 ULN,

попытки самоубийства или любого явления, указывающего на склонность к суициду,

обморока, потери сознания (за исключением задокументированных случаев как следствие взятия пробы крови),

буллезных кожных высыпаний,

форм рака, диагностированных на протяжении исследования или усугубленных на протяжении исследования (только если они считались исследователями необычными/значимыми в онкологических исследованиях),

хронических нейродегенеративных заболеваний (впервые диагностированных) или усугубленных

на протяжении исследования (только если они считались исследователями необычными/значимыми в исследованиях, в которых специально оценивали эффект исследуемого лекарственного средства на эти заболевания).

9.4.1.3. Нежелательное явление, представляющее особый интерес.

Нежелательное явление, представляющее особый интерес (AESI), представляет собой АЕ (серьезное или несерьезное), вызывающее опасения ученых и медицинских работников, характерное для продукта или программы, предоставляемых спонсором, в случае которого необходим текущий мониторинг и немедленное уведомление исследователем спонсора. Чтобы охарактеризовать и понять такие явления, могут потребоваться дополнительные исследования. AESI могут добавляться или удаляться на протяжении исследования посредством изменения протокола.

Обо всех AESI будут сообщать спонсору в те же сроки, что и SAE, т.е. в течение 24 ч, как подробно описано в разделе 10.4.1.2.

AESI перечислены ниже.

Повышение ALT (см. приложение В).

Беременность, возникшая у пациентки-женщины, входящей в исследование, а также беременность, возникшая у партнера-женщины пациента-мужчины, входящего в исследование с IMP/NIMP.

Беременность будет регистрироваться как AESI во всех случаях.

Она будет квалифицироваться как SAE, только если она удовлетворяет одному из критериев серьезности (см. раздел 9.4.1.2).

В случае беременности у женщины-участницы прием IMP следует прекратить.

Последующее наблюдение за беременностью женщины-участницы или женщины-партнера мужчины-участника является обязательным до тех пор, пока не будет определен исход.

Передозировка IMP/NIMP с клиническими проявлениями (серьезная или несерьезная).

Передозировка IMP/NIMP (случайная или преднамеренная) представляет собой явление, которое подозревает исследователь или о котором добровольно уведомляет пациент (не на основании систематических подсчетов пилюль), и она определяется следующим образом.

Для комбинации инсулина гларгина/ликсисенатида: любая доза, соответствующая суточной дозе ликсисенатида, превышающей 40 мкг (т.е. >80 ЕД для шприц-ручки А, >120 ЕД для шприц-ручки В).

Для инсулина гларгина: любая введенная доза, которая, по мнению исследователя на основании клинической оценки считается значительно превышающей назначенную дозу инсулина.

Передозировка OAD (например, метформином) определяется как, по меньшей мере, двукратное превышение предполагаемой дозы в пределах предполагаемого/запланированного промежутка времени лечения.

Обстоятельства передозировки (т.е. случайная или преднамеренная) должны быть явно указаны в виде определенных слов, а симптомы, если таковые имели место, занесены в отдельные формы АЕ.

Примечание: передозировка IMP без клинических проявлений не требует немедленного уведомления: определение такое же, как описано выше. О передозировке без клинических проявлений следует сообщать на стандартной странице АЕ в e-CRF.

9.4.1.4. Другие АЕ, требующие специального мониторинга и сообщения в специальных e-CRF.

Для следующих АЕ требуется специальный мониторинг, и о них следует сообщать в специальном заключении e-CRF. Эти АЕ будут давать основания для экспресс-отчета, только когда они являются серьезными (удовлетворяют критериям SAE):

предполагаемые аллергические реакции (обратитесь, пожалуйста, к разделу 9.6.3);

мониторинг пациентов с повышенным уровнем панкреатических ферментов >2 ULN/подозрением на панкреатит (обратитесь, пожалуйста, к разделу 9.6.4);

основные сердечно-сосудистые события (обратитесь, пожалуйста, к разделу 9.6.5);

мониторинг пациентов с повышенным уровнем кальцитонина ≥ 20 пг/мл (обратитесь, пожалуйста, к разделу 9.6.6).

9.4.2. Общее руководство для сообщения о нежелательных явлениях.

Все АЕ независимо от серьезности или связи с IMP/NIMP, охватывающие промежуток времени от подписания формы информированного согласия до окончания исследования, как определено протоколом для такого пациента, следует регистрировать на соответствующей(их) странице(ах) или в окне(ах) e-CRF.

По возможности следует сообщать диагноз или отдельный синдром вместо симптомов. Исследователь должен указать дату возникновения, интенсивность, действие, предпринятое в отношении IMP, назначенное корректирующее лечение/терапию, дополнительные проведенные исследования, исход и его/ее мнение, существует ли обоснованная вероятность того, что АЕ было вызвано IMP или NIMP или процедурой(ами) исследования.

Для IMP (комбинация ликсисенатида/инсулина гларгина) оценка причинно-следственной связи направлена на оценку комбинированного продукта.

Исследователь должен принять соответствующие меры для отслеживания всех АЕ до тех пор, пока не завершится клиническое выздоровление и результаты лабораторных исследований не вернуться к норме, или до тех пор, пока не стабилизируется прогрессирование, или до наступления смерти, чтобы обеспе-

чить безопасность пациентов. Это может подразумевать, что наблюдения будут продолжаться после последнего запланированного согласно протоколу визита, и что мониторинговая команда может запросить дополнительные исследования до уведомления со стороны спонсора.

Если лечение прекращено преждевременно, наблюдения за пациентом будут продолжаться до окончания исследования, как определено протоколом для такого пациента.

Отклонения от нормы лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций или ЭКГ следует регистрировать как АЕ только если они:

- имеют клинические проявления и/или
- требуют либо корректирующего лечения, либо консультации, и/или
- приводят к прекращению приема ИМР или изменению дозировки, и/или
- удовлетворяют критерию серьезности, и/или
- определены как AESI.

9.4.3. Инструкции для сообщения о серьезных нежелательных явлениях.

В случае возникновения SAE исследователь должен немедленно предпринять следующие действия.

ВВЕСТИ (в течение 24 ч) информацию, связанную с SAE, в соответствующие окна e-CRF; при этом система будет автоматически посылать уведомление мониторинговой команде после подтверждения исследователя в рамках e-CRF или после стандартной отсрочки.

ПЕРЕСЛАТЬ (предпочтительно с помощью факса или электронной почты) фотокопию всех проведенных проверок и даты, в которые данные проверки проводились, представителю мониторинговой команды, чье имя, номер факса и адрес электронной почты присутствует на протоколе клинического исследования. Следует быть внимательным, следя за тем, чтобы идентификация пациента была защищена и идентификационные сведения пациента в клиническом исследовании были должным образом упомянуты на копии первичной документации, предоставляемой спонсору. Для результатов лабораторных исследований включают нормальные диапазоны лабораторных показателей.

Все дальнейшие обновления данных согласно обстоятельствам следует регистрировать в e-CRF, и дополнительная документация, а также дополнительная информация (относительно данных лабораторных исследований, сопутствующих медикаментов, статуса пациента...) должна пересылаться (с помощью факса или электронной почты) мониторинговой команде в пределах 24 ч с момента получения сведений. В дополнение, следует предпринять любую попытку для дальнейшего документирования каждого серьезного АЕ, которое является смертельным или представляет угрозу для жизни, в пределах недели (7 дней) после первоначального уведомления.

Доступен и должен применяться запасной план (с применением ведения CRF на бумаге), когда система e-CRF не работает (см., пожалуйста, приложение С).

О любом SAE, привлечем внимание исследователя в любой момент времени после окончания исследования для пациента и которое, как он/она считает с обоснованной вероятностью, вызвано ИМР, следует сообщать мониторинговой команде.

9.4.4. Руководство для сообщения о нежелательных явлениях, представляющих особый интерес.

В случае AESI спонсора необходимо информировать немедленно (т.е. в пределах 24 ч), как указано в руководстве по уведомлению о SAE, описанному в разделе 9.4.3, даже если они не удовлетворяют критерию серьезности, с применением соответствующих страниц CRF (подлежат пересылке) или окон в e-CRF.

Инструкции для сообщения о АЕ обобщены в табл. 3.

9.4.5. Руководство по контролю отклонений от нормы специфических лабораторных показателей.

Деревья принятия решений для контроля отклонения от нормы определенных лабораторных показателей, разработанные Sanofi, представлены в приложении В. Следующие отклонения от нормы лабораторных показателей следует отслеживать, документировать и контролировать в соответствии со связанным графиком процедур в протоколе приложения В:

- Нейтропения,
- Тромбоцитопения,
- повышение уровня ALT,
- острая почечная недостаточность,
- подозрение на рабдомиолиз.

Таблица 3

Краткое описание инструкций в отношении нежелательных явлений

Категория явления	Отчетный Период	Конкретные явления в данной категории	Заполнение индивидуальной регистрационной карты пациента		
			Форма АЕ	Дополнительная форма о безопасности	Другие специальные формы
Нежелательное явление (не являющееся SAE, не являющееся AEFI)	Регулярно	Любое АЕ, которое не является SAE или AEFI	Да	Нет	Нет
Серьезное нежелательное явление (не являющееся AEFI или являющееся AEFI)	Экспресс-отчет (в течение 24 часов)	Любой критерий серьезности АЕ в соответствии с разделом 9.4.1.2	Да	Да	Нет
Нежелательное явление, представляющее особый интерес (не являющееся SAE)	Экспресс-отчет (в течение 24 часов)	Беременность женщины-пациента/женщины-субъекта	Да	Да	Нет
		Беременность женщины-партнера мужчины-пациента/мужчины-субъекта			
		Передозировка IMP/NTMP с клиническими проявлениями*	Да	Да	Нет
		Повышение уровня АЛТ	Да	Нет	Да
		Предполагаемые аллергические реакции	Да	Нет	Да
АЕ, требующее специального мониторинга (не являющееся SAE)	Регулярно	Повышенный уровень амиллазы/липазы >2ULN	Да	Нет	Да
		Основные сердечно-сосудистые события	Да	Нет	Да
		Повышенный уровень кальция >= 20 мг/мл	Да	Нет	Да
Отклонения от нормы лабораторных показателей.	Регулярно	Нейтропения	Да	Нет	Нет
Категория явления	Отчетный Период	Конкретные события в данной категории	Заполнение индивидуальной регистрационной карты пациента		
			Форма АЕ	Дополнительная форма о безопасности	Другие специальные формы
Отклонение от нормы ЭКГ, асимптоматическая передозировка, зарегистрированная как АЕ (не-SAE, не-AEFI)		Тромбоцитопения	Да	Нет	Нет
		Острая почечная недостаточность	Да	Нет	Нет
		Подозрение на рабдомиолиз	Да	Нет	Нет
		Другие (напр. приводящие к прекращению приема IMP)	Да	Нет	Да/Нет

О гипогликемии необходимо сообщать на странице, предназначенной для явления гипогликемия;

* - о передозировке без клинических проявлений сообщается в форме АЕ, и экспресс-отчетность не требуется.

9.5. Обязанности спонсора.

На протяжении хода исследования спонсор будет сообщать ускоренным способом о следующем:
 обо всех SAE, которые как являются непредвиденными, так и, по меньшей мере, обоснованно связаны с IMP (SUSAR), регулирующим органам, IEC/IRB, согласно обстоятельствам, и исследователям;
 обо всех SAE, которые являются ожидаемыми и, по меньшей мере, обоснованно связаны с IMP, регулирующим органам, в соответствии с региональными правилами.

Любое другое АЕ, не перечисленное как ожидаемое явление в брошюре исследователя (IB) относительно комбинированного препарата ликсисенатид/инсулин гларгин, будет считаться непредвиденным событием.

В данном исследовании некоторые АЕ, которые, как считается, связаны с первопричинным патологическим состоянием (например, повышенный уровень глюкозы в крови), не будут считаться непредвиденными, как приведено в брошюре исследователя.

Спонсор будет сообщать о всех наблюдениях, касающихся оценки безопасности, которые сделаны на протяжении проведения испытания, в отчете о клиническом исследовании (CSR).

9.6. Инструкции, касающиеся мер безопасности.

В данном разделе приведены инструкции, касающиеся мер безопасности, специфических в отношении данного исследования.

9.6.1. Симптоматическая гипогликемия.

Явления симптоматической гипогликемии будут разделены на категории следующим образом.

Тяжелая симптоматическая гипогликемия.

Тяжелая симптоматическая гипогликемия представляет собой явление, при котором человек нуждается в помощи другого лица для активного введения углевода, глюкагона или выполнения других реанимационных действий. Эти эпизоды могут быть ассоциированы с нейрогликопенией, достаточной для индукции судорожного припадка, потери сознания или комы. Измерение концентрации глюкозы в плазме крови может быть недоступно во время такого явления, но нормализация неврологического статуса, связанная с восстановлением нормальной концентрации глюкозы в плазме крови, считается достаточным доказательством того, что явление было вызвано низкой концентрацией глюкозы в плазме крови.

Определение тяжелой симптоматической гипогликемии включает все эпизоды, при которых неврологическое нарушение было достаточно тяжелым, чтобы препятствовать самостоятельному лечению, и которые тем самым, как считается, подвергают пациентов риску причинения вреда себе или окружающим.

Нужно отметить, что "нуждается в помощи" означает, что пациент(ка) не может сам(а) оказать себе помощь. Помощь пациенту по причине доброты, когда помощь не является необходимой, не следует считать явлением, при котором "нуждаются в помощи".

Тяжелая симптоматическая гипогликемия будет квалифицироваться как SAE, только если она удовлетворяет критериям SAE. Все явления судорожного припадка, потери сознания или комы должны сообщаться как SAE.

Задokumentированная симптоматическая гипогликемия.

Задokumentированная симптоматическая гипогликемия представляет собой явление, при котором типичные симптомы гипогликемии сопровождаются измеренной концентрацией глюкозы в плазме крови, составляющей ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л). В дополнение, будут анализировать эпизоды гипогликемии с уровнем глюкозы в плазме крови, составляющим < 60 мг/дл (3,3 ммоль/л).

Клинические симптомы, которые, как считается, обусловлены эпизодом гипогликемии, могут включать (но необязательно ограничены) повышенную потливость, нервозность, астению, тремор, головокружение, повышенный аппетит, учащенное сердцебиение, головную боль, нарушение сна, спутанность сознания, судорожные припадки, потерю сознания и кому.

Вероятная симптоматическая гипогликемия.

Вероятная симптоматическая гипогликемия представляет собой явление, при котором симптомы гипогликемии не сопровождаются определением концентрации глюкозы в плазме крови, но которое предположительно было обусловлено концентрацией глюкозы в плазме крови, меньшей или равной 70 мг/дл (3,9 ммоль/л); при этом симптомы лечат с помощью перорального введения углеводов без проведения теста на уровень глюкозы в плазме крови.

Пациентов проинструктируют в отношении измерения уровней глюкозы в плазме крови, взятой путем прокола пальца, до введения углеводов во всех случаях, когда подозревают симптоматическую гипогликемию, кроме случаев, когда из соображений безопасности необходимо немедленное экстренное введение глюкозы до подтверждения, и тогда измерение уровня глюкозы следует выполнить, как только это станет безопасным, с соответствующим документальным подтверждением в дневнике. Подробная информация об эпизодах гипогликемии будет фиксироваться в дневниках пациентов, и пациенты будут связываться с исследовательскими центрами, как можно скорее после тяжелых явлений, чтобы сообщить подробную информацию и определить любые необходимые меры, которые нужно предпринять.

Эпизоды симптоматической гипогликемии будут документироваться на странице, предназначенной для явления гипогликемии, в e-CRF. Явления симптоматической гипогликемии, удовлетворяющие критериям SAE, также будут документироваться на добавочных формах AE и SAE в e-CRF.

9.6.2. Местная переносимость в участке инъекции.

В том случае, если исследователь или пациент определяют какие-либо признаки местной переносимости в участке инъекции, это следует зарегистрировать на стандартной странице AE в e-CRF.

9.6.3. Аллергическая или подобная аллергической реакция.

В случае, если пациент испытывает аллергическую реакцию или подобную аллергической реакцию, об этом следует сообщать как о нежелательном явлении и регистрировать в e-CRF в специальной форме AE для предполагаемого аллергического явления. Дополнительную информацию собирают в специальной дополнительной форме для аллергических реакций. Признание аллергической реакции или возможной аллергической реакции будет осуществлять ARAC (раздел 5.4.2).

Практически все симптомы, перечисленные в дополнительной форме для аллергических реакций, представляют собой возможные нежелательные реакции, которые могут быть аллергическими по природе и могут требовать рассмотрения после медицинского мнения, исключающего другую этиологию, кроме аллергии.

Иногда могут наблюдаться временные реакции в участке инъекции, имеющие природу раздраже-

ния, которые не требуют вмешательства и имеют сомнительное значение. Эти реакции не должны считаться аллергическими реакциями. Нежелательные явления, которые явно не имеют аллергической природы (например, местные реакции в участке инъекции), не следует регистрировать в дополнительной форме для аллергических реакций.

9.6.4. Мониторинг пациентов с повышенным уровнем липазы и/или амилазы >2 ULN.

Потенциальные сигналы в отношении безопасности для острого панкреатита идентифицировали в исследовании после выхода на рынок других агонистов рецептора GLP-1. Следовательно, за пациентами, зарегистрированными в данном исследовании, необходимо наблюдать в отношении любого подозрения на панкреатит, например, с симптомами и/или признаками острого абдоминального дистресса или отклоняющихся от нормы уровней панкреатических ферментов. Концентрации амилазы и липазы в сыворотке крови подвергают мониторингу обычным способом при скрининге в начальный момент времени и периодически в течение периода лечения в рамках исследования.

При наличии клинических признаков и/или симптомов, вызванных панкреатитом, например непрекращающейся боли в животе, которая может иррадиировать в спину, зачастую с характерными признаками в зависимости от положения, с возможным возникновением тошноты, рвоты, лихорадки и лейкоцитоза, следует провести дополнительное измерение уровней амилазы и липазы. Клинические признаки и/или симптомы следует задокументировать в первичных данных.

(1) Повышение уровней амилазы и/или липазы >2 ULN без клинических признаков и/или симптомов.

В любом случае, когда уровни амилазы и/или липазы составляют >2 ULN, нужно проводить повторный тест (оцениваемый в центральной лаборатории, по мере возможностей) следующим образом:

если значение(я) составляет/составляют $>2-3$ ULN: повторный тест проводят в пределах 7 дней,

если значение(я) составляет/составляют >3 ULN: повторный тест проводят в пределах 48 ч,

если значение(я) остается(остаются) >2 ULN после повторного тестирования: уровни амилазы и/или липазы следует повторно тестировать еженедельно до тех пор, пока значения не составят <2 ULN.

В случае когда повторный тест показывает значение >2 ULN, нужно проводить гастроэнтерологическое обследование и визуализацию (ультразвуковую и/или СТ или MRI с контрастом, сообразно обстоятельствам). Пожалуйста, задокументируйте в первичных данных отсутствие клинических признаков и/или симптомов (если клинические признаки и/или симптомы развиваются, см., пожалуйста, (2) ниже).

Следует использовать оптимальную клиническую оценку при интерпретации повышенных уровней амилазы и липазы в сыворотке крови у бессимптомных пациентов. В этих случаях может быть принято решение о временном прекращении приема IMP, если это считает необходимым исследователь.

(2) Повышение уровней амилазы и/или липазы >2 ULN с клиническими признаками и/или симптомами.

При наличии клинических признаков и/или симптомов, вызванных панкреатитом (как описано выше), которые ассоциированы с повышенными уровнями амилазы и/или липазы, лечение с помощью IMP следует быстро и, по меньшей мере, временно прекратить, вплоть до дальнейшей клинической оценки и подтверждения диагноза.

Клинические признаки и/или симптомы документируют в первичных данных. Лабораторное определение уровней амилазы и липазы нужно получить в момент явления и снова в пределах 48 ч или раньше, как показано с клинической точки зрения. Если значение(значения) остается(остаются) >2 ULN, тогда уровни амилазы и/или липазы следует тестировать повторно, как описано в (1) выше, или чаще, если показано с клинической точки зрения.

Нужно проводить гастроэнтерологическое обследование и визуализацию (ультразвуковую и/или СТ или MRI с контрастом, сообразно обстоятельствам). Если диагноз панкреатит подтверждается, прием IMP не следует возобновлять и следует окончательно прекратить.

В обоих случаях, как описано выше в (1) и (2), нужно собирать всю лабораторную или клиническую документацию. Если повторный тест подтверждает, что значения липазы и/или амилазы составляют >2 ULN, о явлении нужно сообщить в eCRF в специальной форме AE для "Повышенных уровней липазы и/или амилазы, составляющих >2 ULN" и специальных формах, с применением соответствующих определенных слов: например, "повышенный уровень амилазы и/или липазы" в случае повышения уровня отдельного фермента, "подозрение на панкреатит" при наличии клинических признаков, вызванных панкреатитом, если диагноз подозревают, но не могут подтвердить или исключить, и "панкреатит", если диагноз был подтвержден.

PSAC будет рассматривать выбранные события, относящиеся к поджелудочной железе, включая панкреатит, новообразования поджелудочной железы и отклоняющиеся от нормы уровни амилазы или липазы.

9.6.5. Основные сердечно-сосудистые события.

В случае если пациент испытывает основное сердечно-сосудистое событие, исследователь, в дополнение к сообщению о нежелательных явлениях на специальной форме AE для сердечно-сосудистых событий, должен собрать более подробную информацию на специальных дополнительных формах. Признание основных сердечно-сосудистых событий будет осуществлять САС слепым образом не позднее,

чем перед закрытием доступа к базе данных. Также обратитесь, пожалуйста, к разделу 5.4.3.

9.6.6. Контроль пациентов с повышенными значениями кальцитонина.

На протяжении хода исследования если обнаружено, что значение кальцитонина составляет ≥ 20 пг/мл (5,9 пмоль/л), то следует осуществлять следующее.

Повторный тест следует проводить в центральной лаборатории в пределах 7 дней. В дополнение, следует собрать кровь и переслать в центральную лабораторию для измерения уровней: кальция, фосфора, гастрин, тиреостимулирующего гормона (TSH) и антител к тиреоидной пероксидазе (антитела к ТРО).

Клиническую и лабораторную документацию, перечисленную ниже, следует собрать и зарегистрировать в первичных документах, как можно быстрее:

обстоятельства, потенциально приводящие к ложноположительным результатам: статус курильщика, виды лечения ингибиторами протонного насоса (например, омепразол), аутоиммунные заболевания щитовидной железы (тиреоидит Хашимото или болезнь Грейвса), дифференцированный рак щитовидной железы, гиперкальцемия, гипергастринемия, хроническая почечная недостаточность (без проведения диализа), другие нейроэндокринные опухоли (мелкоклеточный рак легкого, карциноид кишечника), острые воспалительные процессы в легких или сепсис;

заболевания щитовидной железы или других эндокринных желез в конкретном личном и/или семейном анамнезе;

специальное физикальное обследование (шея, щитовидная железа).

Если повторный тест подтверждает, что значение кальцитонина составляет ≥ 20 пг/мл, то следует осуществлять следующее:

о явлении нужно сообщить в e-CRF в специальной форме AE и специальной дополнительной форме для "Повышенного уровня кальцитонина, составляющего ≥ 20 пг/мл" со всей соответствующей клинической и лабораторной документацией;

следует провести ультразвуковое исследование щитовидной железы, и пациент может быть направлен к специалисту по щитовидной железе, если это посчитают необходимым;

следует продолжать наблюдение за пациентом в соответствии с графиком протокола (включая запланированные измерения уровня кальцитонина). Специальную форму AE "Повышенный уровень кальцитонина, составляющий ≥ 20 пг/мл (5,9 пмоль/л)" следует обновлять любой новой информацией, собранной на протяжении последующего наблюдения;

если значение кальцитонина ≥ 50 пг/мл (14,75 пмоль/л) обнаруживается в любой момент времени на протяжении дальнейшего последующего наблюдения, то пациенту следует окончательно прекратить прием IMP (см. раздел 9.6.6) и обратиться к специалисту. По мере возможностей кровь следует собирать через 1-2 недели после прекращения приема IMP и пересылать в центральную лабораторию для измерения уровня кальцитонина;

если в любой момент времени на протяжении последующего наблюдения значение кальцитонина ≥ 20 пг/мл повышается на 20% или более между 2 оценками (при этом остается ниже 50 пг/мл), повторное измерение следует проводить ранее, чем запланировано в протоколе, т.е. через 1 месяц. Как только станут доступны результаты, обсуждение со спонсором в отношении дальнейшего руководства следует начинать безотлагательно.

9.6.7. Мониторинг почечной функции в случае длительной и тяжелой тошноты и рвоты.

В случае продолжительной или тяжелой тошноты и рвоты, если показано с клинической точки зрения, нужно провести измерение уровня креатинина в сыворотке крови в центральной лаборатории. В случае острого повышения уровня креатинина в сыворотке крови прием метформина (при его осуществлении) нужно прекратить до нормализации почечной дисфункции.

9.6.8. Последующее наблюдение отклонения от нормы лабораторных показателей.

Деревья принятия решений для контроля отклонения от нормы определенных лабораторных показателей представлены в приложении В.

9.7. Мониторинг нежелательных явлений.

Все явления будут контролировать и будут сообщать о них в соответствии со всеми действующими предписаниями, и будут включать их в окончательный отчет о клиническом исследовании.

10. Статистические особенности.

10.1. Определение размера выборки.

Расчеты размера выборки основываются на первичной переменной эффективности, изменении HbA1c от начального момента времени до недели 30 при следующих допущениях:

общее стандартное отклонение составляет 1,1%,

0,4% среднее различие между комбинацией с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид и инсулином гларгином в изменении HbA1c от начального момента времени до недели 30,

t-критерий при 2-стороннем 5% уровне значимости по меньшей мере с 95% мощностью.

Исходя из вышеуказанных допущений для данного исследования необходимо по 350 пациентов на

группу.

Расчеты проводили с применением nQuery Advisor 7.0.

10.2. Распределение пациентов.

Общее количество пациентов для каждой из следующих категорий будет представлено в CSR: пациенты, прошедшие скрининг: пациенты, которые подписали информированное согласие, пациенты вводной фазы: пациенты, которые имели вводную запись в базе данных IVRS/IWRS, рандомизированные пациенты: пациенты с распределенным и занесенным в базу данных IVRS/IWRS номером набора для лечения, и независимо от того, был ли использован набор для лечения или нет,

популяция для оценки безопасности (т.е. рандомизированные и проходящие лечение пациенты), модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (mITT) (как определено в разделе 10.3.1.1 и анализируемая как рандомизированные),

популяция для оценки фармакокинетических показателей (PK) (как определено в разделе 10.3.3), рандомизационная страта [уровень HbA_{1c} в момент визита 5 (<8%, ≥8%) и применение метформина в момент скрининга (да, нет)], определенная с помощью IVRS/IWRS, будет обобщена. Несоответствие между стратой, определенной с помощью IVRS/IWRS, и информацией, сообщенной в электронной индивидуальной регистрационной карте (eCRF), будет перечислено для всех рандомизированных пациентов, пациенты, которые завершили 30-недельный период лечения, пациенты, которые прекратили прием IMP на протяжении 30-недельного периода лечения и причины прекращения лечения.

Для всех категорий пациентов, за исключением прошедших скрининг пациентов и пациентов вводной фазы, процентные доли будут рассчитываться с применением количества рандомизированных пациентов в качестве делителя для каждой группы лечения.

Будет представлен перечень пациентов, досрочно прекративших лечение, вместе с причинами прекращения.

Пациенты, получившие лечение, но не рандомизированные, пациенты, рандомизированные, но не получившие лечение, и пациенты, рандомизированные, но не получившие лечение как рандомизированные, будут идентифицированы и описаны в отдельных перечнях. Только пациенты третьей категории (рандомизированные и не получившие лечение как рандомизированные) будут составлять часть анализа эффективности и анализа по оценке безопасности.

Для любого пациента, рандомизированного более одного раза, только данные, ассоциированные с первой рандомизацией, будут использоваться в любой анализируемой популяции. Данные об оценке безопасности, ассоциированные с какой-либо более поздней рандомизацией, будут оцениваться отдельно.

Данные об оценке безопасности для пациентов, получивших лечение и нерандомизированных, будут сообщать отдельно, и эти пациенты не будут входить в популяцию для оценки безопасности.

10.3. Анализируемые популяции.

10.3.1. Популяции для оценки эффективности.

Анализ эффективности будут основаны на группах лечения, распределение в которое производится с помощью IVRS/IWRS в соответствии с графиком рандомизации в момент визита рандомизации (как рандомизированные), независимо от группы лечения с фактическим получением лечения.

10.3.1.1. Модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения.

Анализ эффективности будут основаны на модифицированной популяции, сформированной в зависимости от назначенного лечения (mITT), определяемой как все рандомизированные пациенты, которые получили по меньшей мере одну дозу IMP в открытом режиме и имеют как оценку в начальный момент времени, так и по меньшей мере одну оценку после начального момента времени для переменной первичной или вторичной эффективности, независимо от соблюдения требований протокола и процедур исследования. Пациентов будут анализировать в анализах эффективности в соответствии с группой лечения, в которую они рандомизированы.

10.3.2. Популяция для оценки безопасности.

Анализ оценки безопасности будут основываться на популяции для оценки безопасности, определяемой как все рандомизированные пациенты, которые получили по меньшей мере одну дозу IMP в открытом режиме (независимо от количества введенного средства лечения). Пациентов будут анализировать в анализах оценки безопасности в соответствии с фактически полученным лечением.

В дополнение:

нерандомизированные, но получившие лечение пациенты, не будут составлять часть популяции для оценки безопасности, но данные по оценке безопасности для них будут представлены отдельно;

рандомизированные пациенты, для которых неясно, принимали ли они исследуемый медикамент, будут включены в популяцию для оценки безопасности как рандомизированные;

когда пациент подвергается воздействию как комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид, так и инсулина гларгина, пациент будет анализироваться в группе лечения (комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид или инсулин гларгин), в которой он/она проходил(а) лечение дольше;

пациентов будут исключать из популяции для оценки безопасности только, если имеется задокументированное доказательство (т.е. для всех дат исследования зарегистрировано, что медикамент не принимался), что пациенты не принимали исследуемый медикамент.

10.3.3. Популяция для оценки фармакокинетических показателей.

Для анализов фармакокинетических (PK) показателей PK-популяцию определяют как все рандомизированные и получавшие лечение пациенты, которые сдали по меньшей мере один валидный анализ плазмы на ликсисенатид.

10.4. Статистические методы.

Количественные данные будут обобщаться по группе лечения с применением доступного количества наблюдений (N), среднего значения, стандартного отклонения (SD), минимума, медианы и максимума.

Качественные данные будут обобщаться по группе лечения с применением подсчета и процентной доли.

В целом описательные статистики количественных параметров эффективности и безопасности (результат и изменение от начального момента времени) к моменту запланированных визитов будут предусматриваться для наблюдаемых случаев (OC), т.е. включения только пациентов с не пропущенными оценками в момент конкретного визита.

10.4.1. Демографические характеристики и характеристики в начальный момент времени.

Значение в начальный момент времени определяется как последнее доступное значение перед первой инъекцией исследуемого медицинского продукта (IMP) в открытом режиме. Производные параметры будет рассчитывать спонсор.

Демографические характеристики, подлежащие обобщению, представляют собой:

возраст (лет), полученный как (дата информированного согласия - дата рождения)/365,25,

возрастные категории (возраст <50, от ≥50 до <65, от ≥65 до <75, ≥75 лет),

пол (мужчина, женщина),

раса (европеоидная/белая, негроидная, монголоидная/восточная, другая),

этническая принадлежность (испаноязычные, неиспаноязычные),

уровень HbA1c (%) при визите 5 (неделя -1),

рандомизационные страты по HbA1c (<8, ≥8%) в момент визита 5 (неделя -1),

рандомизационные страты по применению метформина (да, нет) в момент скрининга,

ВМІ (кг/м²) в начальный момент времени, полученный как: (вес в кг)/(рост в метрах)²,

категории ВМІ в начальный момент времени (<30, ≥30 кг/м²),

страна.

Диабет в анамнезе включает:

продолжительность диабета (лет), полученную как (дата информированного согласия - дата постановки диагноза диабет+1)/365,25,

возраст в момент дебюта диабета (лет), полученный как (дата постановки диагноза диабет - дата рождения+1)/365,25,

продолжительность лечения базальным инсулином (лет), полученную как (дата информированного согласия - дата первой дозы базального инсулина+1)/365,25,

усредненную суточную дозу базального инсулина в момент визита 2 (неделя -6) и усредненную суточную дозу инсулина гларгина в момент рандомизации, визит 6 (неделя 0),

усредненную суточную дозу базального инсулина в пределах 3 дней непосредственно перед скринингом в момент визита 2 (неделя - 6) и усредненную суточную дозу инсулина гларгина в пределах 3 дней непосредственно перед рандомизацией в момент визита 6,

процентную долю пациентов, которые применяли метформин в момент скрининга,

продолжительность лечения метформином (лет) (для пациентов, которые применяли метформин в момент скрининга), полученную как (дата информированного согласия - дата первой дозы метформина+1)/365,25,

суточную дозу метформина (мг) в начальный момент времени,

категории для суточной дозы метформина в начальный момент времени (<1500, от ≥1500 до <2500, от ≥2500 до <3000, ≥3000 мг),

процент пациентов с числом применяемых OAD в момент скрининга (без применения OAD, применение одного OAD, применение двух OAD),

процент пациентов с применяемыми OAD согласно классу (т.е. метформин, сульфонилмочевина, глинид, ингибитор дипептидилпептидазы 4 или ингибитор SGLT-2 отдельно или в комбинации с любыми двумя из них),

продолжительность приема первого OAD (лет) (для пациентов, которые применяли OAD в момент скрининга), полученная как (дата информированного согласия - дата первой дозы OAD+1)/365,25,

продолжительность приема второго OAD (лет) (для пациентов, которые применяли OAD в момент скрининга), полученная как (дата информированного согласия - дата первой дозы OAD+1)/365,25,

предшествующее применение агониста рецептора GLP-1 (да, нет),

микрососудистые осложнения диабета в начальный момент времени (да, нет) (т.е. диабетическая ретинопатия, диабетическая сенсорная или моторная нейропатия, диабетическая автономная нейропатия и диабетическая нефропатия, включая категории наиболее поздних явлений),

категории соотношения альбумин/креатинин в моче в начальный момент времени (<30 мкг/мг [норма], от ≥30 до <300 мкг/мг [микроальбуминурия] и ≥300 мкг/мг [макроальбуминурия]),

расчетный клиренс креатинина в момент скрининга (мл/мин),

категории по расчетному клиренсу креатинина в момент скрининга (<30 мл/мин, [тяжелая почечная недостаточность], от ≥30 до <50 мл/мин, [умеренная почечная недостаточность], от ≥50 до ≤80 мл/мин [слабая почечная недостаточность] и >80 мл/мин [отсутствие почечной недостаточности]).

Переменные эффективности в начальный момент времени включают уровень HbA1c,

на протяжении стандартизированного пробного приема пищи:

уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи (PPG) и отклонение уровня глюкозы, PPG через 30 мин и 1 ч и соответствующее отклонение уровня глюкозы,

Примечание: отклонение уровня глюкозы в плазме крови через 30 мин, 1 ч или 2 ч - значение через 30 мин, 1 ч или 2 ч после приема пищи - значение, полученное за 30 мин до начала приема пищи и перед введением IMP, если IMP инъектируют до завтрака,

концентрация глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени (среднее), вес тела,

уровень глюкозы в плазме крови натощак (в центральной лаборатории).

Медицинский анамнез и медицинские заключения включают физикальное обследование,

медицинский или хирургический анамнез,

сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события в медицинском анамнезе,

случаи аллергии в медицинском анамнезе,

случаи аллергии в семейном анамнезе субъекта,

злоупотребление алкоголем в пределах последних 12 месяцев,

привычку к курению.

Медицинский и хирургический анамнез будут закодированы с применением версии Медицинского словаря терминологии регулятивной деятельности (MedDRA), которая действует в Sanofi в момент времени закрытия доступа к базе данных.

Никакие статистические критерии не будут рассчитываться для межгруппового отличия демографических характеристик и характеристик в начальный момент времени (включая медицинский анамнез и данные эффективности в начальный момент времени).

Демографические характеристики и характеристики заболевания в начальный момент времени, переменные эффективности в начальный момент времени, а также медицинский анамнез и медицинские заключения будут обобщаться с соответствующими описательными статистиками по группе лечения и в целом. Патологии, ассоциированные с прошлым медицинским или хирургическим анамнезом, будут обобщаться согласно главному SOC и HLT. Эти обобщения будут предоставлены для рандомизированных пациентов.

10.4.2. Предшествующие и сопутствующие медикаменты.

Все медикаменты будут кодироваться с применением версии Словаря лекарственных средств от Всемирной организации здравоохранения (WHO-DD), которая действует в Sanofi в момент времени закрытия доступа к базе данных.

Медикаменты будут классифицироваться в следующие три группы:

предшествующие медикаменты представляют собой медикаменты, которые пациент принимал до первой инъекции IMP в открытом режиме;

сопутствующие медикаменты представляют собой медикаменты, которые пациент продолжил или начал принимать в период после первой инъекции IMP в открытом режиме вплоть до 3 дней после последней инъекции IMP;

медикаменты, принимаемые после окончания лечения на протяжении периода последующего наблюдения, представляют собой медикаменты, которые пациент продолжил или начал принимать через 4 дня после последней инъекции IMP в открытом режиме.

Определенный медикамент может быть классифицирован в несколько групп. Медикаменты будут обобщаться в соответствии со словарем WHO-DD, учитывая первый разряд класса АТС (анатомической категории) и первые три разряда класса АТС (терапевтической категории). Все коды АТС, соответствующие медикаменту, будут обобщаться, при этом пациентов будут учитывать один раз в каждой категории АТС (анатомической или терапевтической), связанной с медикаментом, следовательно пациентов могут учесть несколько раз по тому же медикаменту.

Обобщения по предшествующим сопутствующим медикаментам и медикаментам, принимаемым после окончания лечения, будут представлены для рандомизированных пациентов в каждой группе ле-

чения (и в целом для обобщения предшествующих медикаментов) с применением подсчетов и процентных долей. Никаких статистических критериев межгруппового отличия не будут рассчитывать.

10.4.3. Объем воздействия средства лечения в рамках исследования и соблюдение требований.

Объем воздействия средства лечения в рамках исследования и соблюдение требований будут оценивать и обобщать согласно фактически полученному лечению в популяции для оценки безопасности.

10.4.3.1. Объем воздействия исследуемого медицинского продукта.

Объем воздействия средства лечения в рамках исследования будут оценивать по продолжительности воздействия лекарственного препарата на протяжении исследования.

Продолжительность воздействия средства лечения будет равна общему количеству дней введения исследуемого медицинского продукта в открытом режиме, независимо от незапланированных периодических перерывов. Продолжительность воздействия IMP будут рассчитывать как

(дата последней инъекции IMP в открытом режиме - дата первой инъекции IMP в открытом режиме)+1.

Количество (%) пациентов, рандомизированных и подвергнутых воздействию IMP в открытом режиме, будет представлено для конкретных периодов времени для каждой группы лечения в популяции для оценки безопасности. Представляющие интерес периоды времени группируют следующим образом:

- от 1 до 14 дней,
- от 15 до 28 дней,
- от 29 до 56 дней,
- от 57 до 84 дней,
- от 85 до 126 дней,
- от 127 до 168 дней,
- от 169 до 210 дней,
- >210 дней.

Описательные статистики продолжительности воздействия средства лечения (количество, среднее значение, SD, минимум, медиана и максимум) и кумулятивного воздействия в пациенто-годах также будет представлено по группе лечения в популяции для оценки безопасности.

20.4.3.2. Соблюдение требований.

Общее соблюдение требований лечения определяется как фактическое количество дней с инъекцией IMP по сравнению с запланированным количеством дней с инъекцией IMP на протяжении периода лечения в открытом режиме вплоть до прекращения лечения. Его рассчитывают в соответствии со следующей формулой:

$$\text{Степень комплаентности (\%)} = \left[\frac{\text{Общее число дней по меньшей мере с одной инъекцией IMP}}{\text{Запланированное число дней с инъекцией IMP}} \right] \times 100 .$$

Соблюдение требований лечения будет обобщаться по группе лечения с применением среднего значения, SD, медианы и диапазона у популяции для оценки безопасности. Кроме того, процентная доля пациентов, которые характеризуются <60%, от ≥60 до <80%, от ≥80 до ≤100% и >100% соблюдением требований, будут обобщаться по группе лечения.

10.4.4. Анализы конечных точек эффективности.

Анализы эффективности будут проводить в отношении популяции mITT с применением оценки эффективности, полученной на протяжении периода "получения лечения" (раздел 8.1 и раздел 8.2.1), если не указано иное.

Для пациента, подлежащего включению в анализ изменения от начального момента времени (конечная точка - начальный момент времени) или анализа конечной точки, скорректированного по начальному моменту времени, пациент должен иметь оба измерения такой конечной точки, в начальный момент времени и после начального момента времени при "получении лечения".

20.4.4.1. Анализ первичной конечной точки(точек) эффективности.

Статистический критерий будет представлять собой двусторонние критерии с номинальным 5% уровнем значимости.

Первичную конечную точку, изменение уровня HbA1c от начального момента времени до недели 30, будут анализировать с применением модели со смешанными эффектами с повторными измерениями (MMRM) с присвоением недостающих данных случайным образом. Модель MMRM будет включать группу лечения (комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид или инсулин гларгин), рандомизационные страты по HbA1c (<8, ≥8%) в момент визита 5 (неделя -1), рандомизационные страты по применению метформина (да, нет) в момент скрининга, визит (неделя 8, неделя 12, неделя 24 и неделя 30), взаимодействие лечение-визит и страну в качестве фиксированных эффектов и взаимодействие значение HbA1c в начальный момент времени-визит в качестве ковариаты. В рамках этой модели будут оценивать скорректированное среднее изменение уровня HbA1c от начального момента времени до недели 30 для каждой группы лечения, а также межгрупповое отличие и 95% CI для скорректированного среднего.

Модель MMRM будут реализовывать с применением процедуры MIXED (PROC MIXED) в SAS® (версия 9.2 или выше) с неструктурированной корреляционной матрицей для моделирования ошибок в пределах одного пациента. Параметры будут оценивать с использованием метода ограниченного максимального правдоподобия с алгоритмом Ньютона-Рафсона. Степени свободы знаменателя будут оценивать с использованием приближения Кэнварда-Роджера путем подбора значений из запланированных визитов после рандомизации на протяжении периода "получения лечения".

Первичный анализ будут проводить с применением популяции mITT и включая все запланированные измерения уровня HbA_{1c}, собранные на протяжении периода "получения лечения".

Анализ чувствительности.

Для первичной конечной точки будут проводиться следующие анализы чувствительности.

Чтобы оценить влияние неотложной терапии будет проводиться анализ чувствительности на многоуровневой модели с произвольными наклонами и отрезками с применением всех данных уровней HbA_{1c}, собранных до окончания лечения плюс 14 дней (включая данные, собранные после введения неотложной терапии). Многоуровневую модель с произвольными наклонами и отрезками будут применять для корректировки эффекта средства неотложной терапии на изменение уровня HbA_{1c} от начального момента времени. Эта модель будет включать средство лечения (комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид или инсулин гларгин), рандомизационные страты по HbA_{1c} (<8, ≥8%) в момент визита 5 (неделя -1), рандомизационные страты по применению метформина (да, нет) в момент скрининга, визит (неделя 8, неделя 12, неделя 24 и неделя 30), взаимодействие лечение-визит, страну в качестве факторов с фиксированным эффектом и взаимодействие уровень HbA_{1c} в начальный момент времени-визит и количество дней, проведенных при приеме средств неотложной терапии, в качестве ковариат. Многоуровневая модель будет реализована с помощью PROC MIXED. Параметры будут оценивать с использованием метода ограниченного максимального правдоподобия с алгоритмом Ньютона-Рафсона. Степени свободы знаменателя будут оценивать с использованием приближения Кэнварда-Роджера путем подбора значений из всех визитов после рандомизации в период "получения лечения".

Ковариационный анализ (ANCOVA) с замещением недостающих данных путем переноса данных последнего наблюдения вперед (LOCF) будут проводить в отношении первичных переменных эффективности. Последнее доступное измерение уровня HbA_{1c} при "получении лечения" после начального момента времени (перед приемом средства неотложной терапии в случае неотложной терапии) для каждого пациента будут моделировать с группами лечения (комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид или инсулин гларгин), рандомизационными стратами по HbA_{1c} (<8, ≥8%) в момент визита 5 (неделя -1), рандомизационными стратами по применению метформина (да, нет) в момент скрининга и страной в качестве фиксированных эффектов и применением значение HbA_{1c} в начальный момент времени в качестве ковариаты. Будут представлены скорректированные средние оценки для средства лечения и отличия этих оценок (комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид в сравнении с инсулином гларгином), а также 95% доверительные интервалы (CI) этих отличий и р-значение.

Анализ чувствительности также будут проводить для завершивших 30-недельный период в популяции mITT (т.е. всех mITT-пациентов, которые завершили 30-недельный период лечения в открытом режиме и не начали никакой неотложной терапии до окончания 30-недельного периода лечения) с применением наблюдаемых значений для недели 30 и такой же модели MMRM, как описано для первичного анализа выше.

Оценка эффекта лечения по подгруппам.

Будут проводиться описательные анализы первичной конечной точки, чтобы обобщить эффекты лечения для подгрупп, определенных с помощью следующих факторов в начальный момент времени или при скрининге:

раса,

этническая принадлежность (испаноязычные, неиспаноязычные),

возрастная группа (возраст <50, от ≥50 до <65, ≥65 лет),

пол,

уровень BMI в начальный момент времени (<30, ≥30 кг/м²),

уровень HbA_{1c} в начальный момент времени (<8, ≥8%),

применение метформина (да, нет) в момент скрининга,

страна,

число применяемых OAD в момент скрининга (без применения OAD, применение одного OAD, применение двух OAD).

Эффекты лечения по подгруппам, определенные для каждого из этих факторов, будут оценивать в отношении изменения уровня HbA_{1c} от начального момента времени до недели 30 в популяции mITT, исключая оценки, сделанные после введения средства неотложной терапии, и с применением подхода MMRM с группой лечения (комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид или инсулин гларгин), рандомизационными стратами по HbA_{1c} (<8, ≥8%) в момент визита 5 (неделя -1), ран-

домизационными стратами по применению метформина (да, нет) в момент скрининга, визитом, фактором подгруппы, лечением-визитом, лечением-фактором подгруппы, визитом-фактором подгруппы, лечением-визитом-фактором подгруппы и страной в качестве фиксированных эффектов и с применением взаимодействия значение HbA1c в начальный момент времени-визит в качестве ковариаты. Скорректированные оценки отличий средних значений для лечения (комбинация инсулина гларгина/ликсисенатида с постоянным соотношением в сравнении с инсулином гларгином в отдельности и в сравнении с ликсисенатидом в отдельности) со стандартными ошибками и 95% доверительными интервалами будут предоставлены сообразно обстоятельствам для подгрупп.

В случае когда фактор подгруппы идентичен или подобен фактору рандомизационных страт (например, категория уровня HbA1c в начальный момент времени или применение метформина), только фактор подгруппы будет включен в модель, чтобы избежать проблемы коллинеарности в анализе.

Аналогичная модель MMRM также будет применяться для оценки эффекта лечения в пределах группы в отношении изменения уровня HbA1c от начального момента времени до недели 30 для следующих подгрупп:

статус в отношении антитела к ликсисенатиду (положительный, отрицательный) в конце 30-недельного лечения,

статус в отношении антитела к инсулину гларгину (положительный, отрицательный) в конце 30-недельного лечения,

концентрация антитела к ликсисенатиду в конце 30-недельного лечения: <нижней границы количественного определения (LLOQ), от \geq LLOQ до 100, >100 нмоль/л.

Скорректированные средние значения для каждой группы лечения будут предоставлены по подгруппам сообразно обстоятельствам, также как ассоциированные стандартные ошибки и 95% доверительные интервалы.

Изменение уровня HbA1c от начального момента времени в зависимости от времени визита будут оценивать с помощью описательных статистик (среднее значение, стандартное отклонение, медиана и диапазоны).

20.4.4.2. Анализы вторичных конечных точек эффективности.

Описательные статистики (количество, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум) будут предоставлены в соответствии с лечением для всех количественных вторичных переменных в момент запланированных визитов.

За исключением PPG через 30 мин, 1 ч, 2 ч и отклонения уровня глюкозы все количественные вторичные конечные точки эффективности на неделе 30, определенные в разделе 8.2.1, будут анализировать с применением того же подхода MMRM, описываемого в разделе 10.4.4.1, для сравнения комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид с инсулином гларгином. Эта модель будет включать параметры с фиксированными эффектами, в том числе группу лечения (комбинация с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид или инсулин гларгин), рандомизационные страты по HbA1c (<8, \geq 8%) в момент визита 5 (неделя -1), рандомизационные страты по применению метформина (да, нет) в момент скрининга, запланированный визит, взаимодействие лечение-визит, и страну, и ковариату, взаимодействие значение в начальный момент времени-визит (за исключением дозы инсулина гларгина на неделе 30, для которого модель MMRM не будет корректироваться относительно значения в начальный момент времени). Будут предоставлены средние и скорректированные средние значения для группы лечения, а также скорректированное среднее значение и ассоциированный двусторонний 95% CI отличий между группами лечения. Статистические критерии для межгрупповых отличий будут двусторонними при вероятности ошибки I рода 0,05. Анализы включают все запланированные измерения, собранные на протяжении периода "получения лечения".

PPG через 30 мин, 1 ч, 2 ч и отклонение уровня глюкозы, для которых запланирована только одна оценка во время "получения лечения", будут анализироваться с применением аналогичного ANCOVA с замещением недостающих данных путем LOCF, как описано в разделе 10.4.4.1, для сравнения комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид с инсулином гларгином. Эта модель будет включать параметры с фиксированными эффектами, в том числе группы лечения, рандомизационные страты по HbA1c (<8, \geq 8%) в момент визита 5 (неделя -1), рандомизационные страты по применению метформина (да, нет) в момент скрининга, и страну, и ковариату с применением соответствующего значения в начальный момент времени. Будут предоставлены средние и скорректированные средние значения для группы лечения, а также скорректированное среднее значение и ассоциированный двусторонний 95% CI отличия между группами лечения. В случае прекращения приема исследуемого лекарственного средства до недели 30 PPG через 30 мин, 1 ч, 2 ч отклонение уровня глюкозы будут оценивать в момент времени прекращения. Процедуру LOCF будут применять путем использования этого последнего доступного измерения при "получении лечения" после начального момента времени (перед приемом средства неотложной терапии в случае неотложной терапии) в качестве значения на неделе 30.

Все качественные вторичные конечные точки эффективности, определяемые в разделе 8.2.1, будут анализироваться с применением метода Кокран-Мантель-Хензель (СМН) с применением стратификации

согласно рандомизационным стратам по HbA_{1c} (<8 , $\geq 8\%$) в момент визита 5 (неделя -1) и рандомизационным стратам по применению метформина (да, нет) в момент скрининга. Будет предоставлена доля в каждой группе лечения, а также отличие долей между группами с ассоциированным 2-сторонним 95% CI. Что касается респондеров по уровню HbA_{1c} на неделе 30 ($\leq 6,5\%$, $<7\%$ соответственно), пациентов, у которых не было оценок на неделе 30 на протяжении периода "получения лечения", будут обрабатываться как отрицательные результаты (нереспондеры) в анализе, включая тех, которые прекратили лечение в рамках исследования до недели 30, начали прием средства неотложной терапии до недели 30 или совсем не имеют оценок при "получении лечения" в популяции mITT. Для каждой качественной комбинированной конечной точки пациент будет обрабатываться как респондер, только если критерий выполняется для каждого компонента комбинированной конечной точки.

20.4.4.3. Особенности множественности сравнений (которые следует определять).

Для контроля ошибок I рода будут применять процедуру тестирования с пошаговым снижением.

Для первичной переменной (изменение уровня HbA_{1c} от начального момента времени до недели 30) для контроля ошибки I рода никакой корректировки множественности сравнений не требуется, поскольку будут проводить только одно сравнение комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид относительно инсулина гларгина.

Если первичная переменная является статистически значимой на 5% уровне, процедуру иерархического тестирования будут проводить, чтобы протестировать следующие вторичные переменные эффективности со следующим порядком приоритетов. Тестирование будут прекращать, когда обнаружат, что конечная точка не является статистически значимой на 5% уровне:

- 1) изменение отклонения уровня глюкозы в крови через 2 ч в ходе стандартизированного пробного приема пищи от начального момента времени до недели 30,
- 2) изменение веса тела от начального момента времени до недели 30,
- 3) изменение суточного среднего значения SMPG по 7 моментам времени от начального момента времени до недели 30,
- 4) процентная доля пациентов, достигающих уровня $HbA_{1c} <7\%$ без прибавления веса тела на неделе 30,
- 5) изменение суточной дозы инсулина гларгина от начального момента времени до недели 30.

Корректировку множественности сравнений не проводят для вторичных переменных эффективности, которые не включены в вышеприведенный перечень.

10.4.5. Анализы данных оценки безопасности.

Обобщения результатов оценки безопасности будут представлены по группе лечения.

Все анализы по оценке безопасности будут проводиться на популяции для оценки безопасности, как определено в разделе 10.3.2, с применением следующих общих правил.

Значение в начальный момент времени обычно определяют как последнее доступное значение перед рандомизацией.

Следующие определения будут применяться в отношении лабораторных параметров и показателей жизненно важных функций.

Значения потенциально клинически значимых отклонений от нормы (PCSA) для клинических лабораторных тестов и показателей жизненно важных функций определяются как аномальные значения, считающиеся важными с медицинской точки зрения Центрального отдела фармакобезопасности и эпидемиологии спонсора и действительные на момент окончательного утверждения SAP. Критерии PCSA для параметров, не упомянутых в протоколе в качестве параметров оценки безопасности, не будут анализироваться.

Критерии PCSA будут определять, какие пациенты имели по меньшей мере 1 PCSA на протяжении периода "получения лечения", с учетом всех оценок, выполненных на протяжении периода "получения лечения", включая незапланированные или повторные оценки. Количество всех таких пациентов будет числителем для процентной доли PCSA при "получении лечения".

"Период наблюдения", определяемый в разделе 8.2.2, применим для классификации АЕ, определения значений PCSA при "получении лечения" и последнего значения при "получении лечения" для лабораторных параметров, показателей жизненно важных функций и параметров ЭКГ.

10.4.5.1. Анализы симптоматической гипогликемии.

Количество (%) пациентов и показатель в пациенто-годах (2 типа: количество пациентов с явлениями или общее количество явлений на 100 пациенто-лет) для каждого типа симптоматической гипогликемии (тяжелая, задокументированная и вероятная симптоматическая гипогликемия) будут обобщаться по группе лечения. Также будут оценивать паттерн возникновения симптоматической гипогликемии в зависимости от времени, сообразно обстоятельствам.

В дополнение к пороговому значению, составляющему менее или равно 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) (обратитесь, пожалуйста, к разделу 9.6.1), отдельно будут анализировать эпизоды симптоматической гипогликемии с уровнем глюкозы в плазме крови <60 мг/дл (3,3 ммоль/л).

10.4.5.2. Анализы нежелательных явлений.

АЕ до проведения лечения представляют собой АЕ, которые развились, или ухудшились, или стали серьезными на протяжении периода до проведения лечения.

АЕ, возникшие в ходе лечения (ТЕАЕ), представляют собой АЕ, которые развились, или ухудшились (согласно мнению исследователя), или стали серьезными на протяжении периода "получения лечения".

АЕ после окончания лечения представляют собой АЕ, которые развились, или ухудшились, или стали серьезными на протяжении периода после окончания лечения.

Основное внимание при сообщении о АЕ в CSR будет сосредоточено на ТЕАЕ. АЕ до проведения лечения и после окончания лечения будут описываться отдельно.

Все нежелательные явления.

Таблицы возникновения нежелательных явлений будут представлены в соответствии с системно-органным классом (SOC) (отсортированным согласно порядку, согласованному на международном уровне), групповым термином высокого уровня (HLGT), термином высокого уровня (HLT) и предпочтительным термином (PT), отсортированными в алфавитном порядке для каждой группы лечения, количеством (n) и процентной долей (%) пациентов, у которых наблюдается АЕ. Множественные случаи одного явления у одного пациента будут учитываться только один раз в таблицах в пределах фазы лечения. Знаменателем для подсчета процентных долей служит популяция для оценки безопасности в пределах каждой группы лечения.

Обобщения всех ТЕАЕ в каждой группе лечения будут включать следующее:

обзор АЕ с обобщением количества (%) пациентов с любым

ТЕАЕ,

серьезным ТЕАЕ,

ТЕАЕ, приведшим к смерти,

ТЕАЕ, приводящим к окончательному прекращению лечения.

Количество (n) и процентную долю (%) пациентов по меньшей мере с одним ТЕАЕ по главному SOC, HLGT, HLT и PT.

Обобщение ТЕАЕ согласно максимальной тяжести (тяжелое, умеренное, слабое), представленное по главному SOC и PT.

Обобщение ТЕАЕ, возможно связанных с приемом IMP в открытом режиме, представленных по главному SOC, HLGT, HLT и PT.

Подробный перечень обобщений ТЕАЕ будет предоставлен в плане статистического анализа.

Случаи смерти и серьезные нежелательные явления.

Случаи смерти и SAE, возникшие в ходе лечения, будут обобщены и представлены как количество и процент пациентов в каждой группе лечения.

Будут получены следующие обобщения случаев смерти:

количество (%) пациентов, которые умерли за период исследования (ТЕАЕ, в период исследования), обобщенные в популяции для оценки безопасности согласно полученному лечению,

случаи смерти у нерандомизированных пациентов или рандомизированных и не получивших лечение пациентов,

ТЕАЕ, приведшие к смерти (смерть как исход на странице e-CRF, касающейся АЕ, сообщенной исследователем), согласно главному SOC, HLGT, HLT и PT, показывающим количество (%) пациентов, отсортированных по порядку SOC, согласованному на международном уровне, и алфавитному порядку HLGT, HLT и PT.

Нежелательные явления, приводящие к окончательному прекращению лечения.

ТЕАЕ, приводящие к окончательному прекращению лечения, будут обобщены и представлены как количество и процент пациентов в каждой группе лечения.

Местная переносимость в участке инъекции.

АЕ, связанные с местной непереносимостью в участке инъекции, будут идентифицироваться путем поиска по термину "участок инъекции" как в PT, закодированных на основании сообщенных исследователем терминов, так и PT, закодированных на основании диагностических терминов согласно ARAC. Количество (%) пациентов со связанными явлениями будут обобщаться по группе лечения.

Аллергические реакции.

Количество (%) пациентов с явлениями, признанными ARAC в качестве аллергических реакций, и с явлениями, признанными ARAC как возможно связанные с приемом IMP, будут обобщаться по группе лечения. Будут перечислены все аллергические явления, сообщенные исследователями в форме АЕ для предполагаемого аллергического явления и ассоциированных с ней дополнительных формах (подтвержденных или не подтвержденных ARAC).

Повышенные уровни панкреатических ферментов в >2 раз от ULN.

Количество (%) пациентов с явлениями, сообщенными в форме АЕ для повышенных уровней липазы и/или амилазы в >2 раз от ULN и ассоциированных с ней дополнительных формах, будет обобщаться согласно PT для каждой группы лечения.

Основные сердечно-сосудистые события.

Основные сердечно-сосудистые события, явно признанные и подтвержденные САС, не будут обобщаться в CSR. Все явления, сообщенные исследователями в формах АЕ для сердечно-сосудистых событий и ассоциированных дополнительных формах (подтвержденные или неподтвержденные САС), будут перечисляться вместе с признанным исходом.

Повышение значений кальцитонина.

Количество (%) пациентов с явлениями, сообщенными в форме АЕ для повышенных уровней кальцитонина ≥ 20 пг/мл и ассоциированных с ней дополнительных формах, будет обобщаться согласно РТ для каждой группы лечения.

Повышение уровня ALT.

Количество (%) пациентов с явлениями, сообщенными в форме АЕ для повышения уровня ALT и ассоциированных с ней дополнительных формах, будет обобщаться согласно РТ для каждой группы лечения.

20.4.5.3. Анализы лабораторных переменных.

Количество и процентную долю пациентов с PCSA при любой оценке на протяжении периода "получения лечения" будут обобщать для каждого клинического лабораторного теста в пределах каждой группы лечения. Обобщения будут включать пациентов из популяции для оценки безопасности, которые имеют по меньшей мере один лабораторный тест, проведенный на протяжении периода "получения лечения", и, если требуется для определения отклонения от нормы, имеют доступное значение в начальный момент времени и доступные нормальные диапазоны лабораторных показателей.

Описательные статистики будут применять для обобщения результатов лабораторных исследований и изменений от начального момента времени по визиту и по последнему значению при "получении лечения" в пределах каждой группы лечения.

Для представления результатов представляющих интерес лабораторных тестов можно применять таблицы сдвигов, а также другие табличные и графические способы.

В перечнях будут предусмотрены пометки, указывающие на значения, выходящие за диапазон нормальных лабораторных параметров, а также значения PCSA.

Индукцируемое лекарственным средством поражение печени.

Функциональные пробы печени, а именно уровни AST, ALT, щелочной фосфатазы и общего билирубина, применяют для оценки возможной индуцируемой лекарственным средством токсичности в отношении печени. Доля пациентов со значениями PCSA в любой визит после начального момента времени относительно статуса в начальный момент времени будет показана согласно группе лечения для каждого параметра. Доля пациентов со значениями PCSA в любой визит после начального момента времени также будет показана согласно длительности воздействия для каждой группы лечения, только если необходимо табличное обобщение.

Будет предоставлен перечень возможных случаев закона Хая, идентифицированных по группе лечения (например, пациенты с любыми повышенными уровнями $ALT > 3 \times ULN$ и ассоциированными с повышением уровня общего билирубина $\geq 2 \times ULN$), со связанными с печенью TEAE, уровнями ALT, AST, ALP, общего билирубина и следующими дополнительными параметрами, если они доступны: конъюгированный билирубин и время свертывания крови/INR, креатинфосфокиназа, креатинин сыворотки крови, клинический анализ крови, антитела на основе иммуноглобулина М (IgM) к вирусу гепатита А, IgM-антитела к коровому антигену гепатита В, антитела к вирусу гепатита С и рибонуклеиновой кислоте вируса гепатита С, IgM-антитела к цитомегаловирусу и IgM-антитела к вирусу гепатита Е, аутоантитела: к ядру, к дезоксирибонуклеиновой кислоте, к гладким мышцам, вирусу Эпштейна-Барра, герпесвирусам и к микросомам печени/почек.

10.4.5.4. Анализы переменных жизненно важных функций.

Количество и процентную долю пациентов с PCSA при любой оценке на протяжении периода "получения лечения" будут обобщать для каждого параметра жизненно важной функции в пределах каждой группы лечения. Обобщения будут включать пациентов из популяции для оценки безопасности, которые имели по меньшей мере один параметр, подлежащий анализу, на протяжении периода "получения лечения". Когда определение PCSA предусматривает изменение от значения в начальный момент времени, пациенты также должны иметь значение в начальный момент времени, чтобы быть включенными в обобщения.

Описательные статистики будут применять для обобщения результатов исследований и изменений от начального момента времени по визиту и по последнему значению при "получении лечения" в пределах каждой группы лечения.

Для представления результатов представляющих интерес параметров можно применять табличные и графические способы.

В перечнях будут предусмотрены пометки, указывающие на значения PCSA.

10.4.5.5. Анализы статуса ЭКГ в 12 отведениях.

Для представления статуса ЭКГ при "получении лечения" в соответствии со статусом в начальный момент времени в пределах каждой группы лечения будет предоставлена таблица сдвигов.

10.4.5.6. Анализы переменных для антител к лекарственному средству.

Анализы переменных для антител будут проводиться на основе популяции для оценки безопасности (т.е. у пациентов из обеих групп лечения в отношении антитела к инсулину гларгину; у пациентов из группы комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид только в отношении антитела к ликсисенатиду).

Будут перечислены и обобщены по группе лечения и визиту количество и процентная доля пациентов согласно статусу антител, а также процентная доля перехода от отрицательного до положительного статуса в период от начального момента времени до недели 30. В случае антител к инсулину количество и процентную долю пациентов с перекрестной реактивностью с человеческим инсулином также будут обобщать по группе лечения и визиту у пациентов, положительных в отношении антител к инсулину гларгину.

Уровни антител (титр или концентрацию), а также соответствующие процентные изменения от начального момента времени для антител к инсулину гларгину будут перечислены и обобщены по группе лечения и визиту с применением описательных статистик в отношении N, геометрического среднего значения, коэффициента вариации, медианы, минимума и максимума.

10.4.6. Анализы фармакокинетических переменных.

Концентрации ликсисенатида в плазме (общая и активная) у пациентов в группе комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид будут перечислены и обобщены по визиту и периодам анализа и по статусу антител к ликсисенатиду в РК-популяции с применением описательных статистик в отношении N, геометрического среднего значения, коэффициента вариации, медианы, минимума и максимума.

С исследовательской целью можно было бы выполнить моделирование популяции РК.

10.4.7. Анализы переменных для сообщаемых пациентом исходов лечения.

Анализы TRIM-D, EQ-5D и IWQoL-Lite будут проводиться на популяции mITT.

Изменение во всех рассчитанных баллах PRO (глобальных и для каждого домена из различных опросников) от начального момента времени до конечной точки будут анализировать с применением модели MMRM, аналогичной таковой для первичной конечной точки.

Описательные статистики (среднее значение, медиана, стандартное отклонение и диапазон) для абсолютных значений и для изменений от начального момента времени будут представлены по группе лечения на визит для каждого балла (глобального и для каждого домена каждого опросника), а также для каждого пункта.

Более того, ответы на каждый пункт EQ-5D будут представлены согласно визиту для каждой группы лечения. Таблицы будут содержать информацию, касающуюся частоты и доли популяции, сообщаемой об уровне 1 (проблемы отсутствуют), уровне 2 (некоторые проблемы) и уровне 3 (серьезные проблемы), по пункту, по группе лечения и по визиту.

Анализы глобальных оценочных шкал эффективности лечения, рассчитанные на пациента и врача, будут проводиться на популяции mITT. Описательные статистики (среднее значение, медиана, стандартное отклонение и диапазон) для глобальных оценочных шкал, рассчитанных на пациента и врача, также будут представлены по группе лечения в конце исследования.

10.5. Промежуточный анализ.

Для данного исследования не планируется никакого формального промежуточного анализа в отношении эффективности. Данное исследование не будет прерываться досрочно по причине очень хорошей эффективности.

Независимый комитет по мониторингу данных (DMC) будет проводить мониторинг и оценку безопасности пациентов из данного испытания с помощью периодической проверки собранных данных безопасности, предоставленных независимой статистической группой. Связанные детали представлены в отдельных документах (регламент DMC и план статистического анализа DMC).

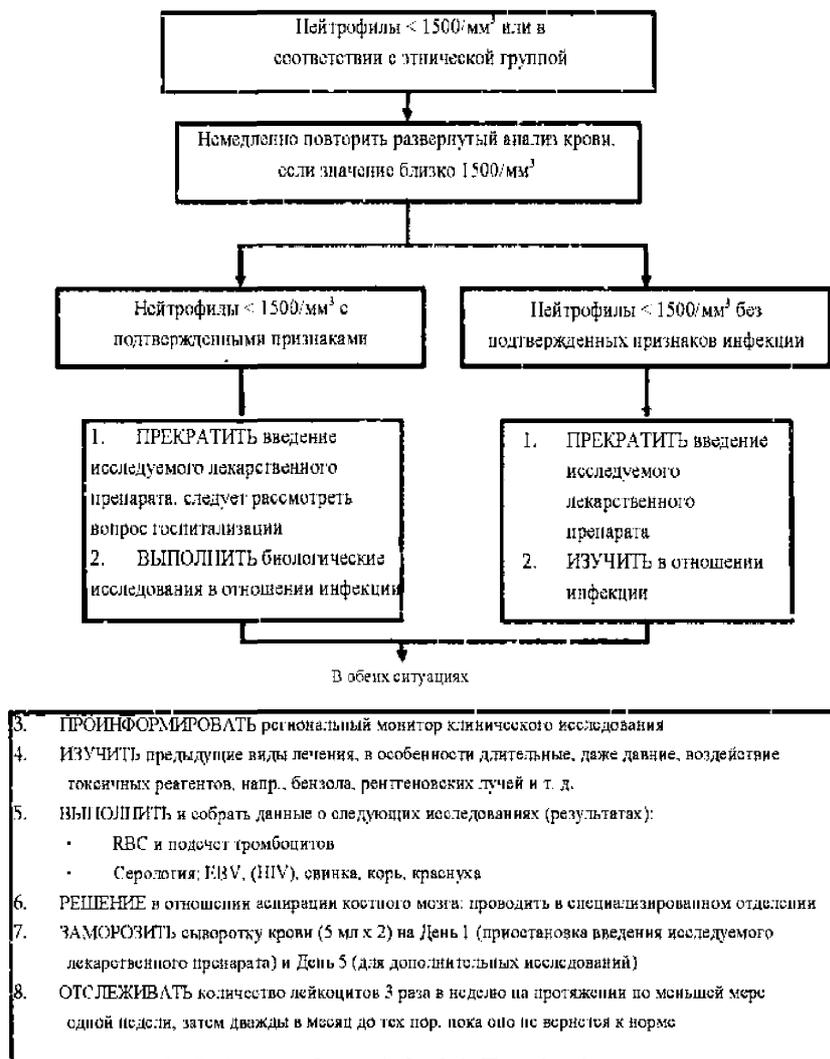
11. Приложения.

Приложение А. Вычисление клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта

Название вычисления	Клиренс креатинина		
	Формула	Единицы	Количество знаков
	Традиционная:	мл/мин.	0
Мужчины: $[(140 - \text{возраст}) \times (\text{вес}(\text{кг}))] / [(72 \times \text{уровень креатинина в сыворотке крови}(\text{мг/дл}))]$			
Женщины: $[0,85 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{вес}(\text{кг})] / [72 \times \text{уровень креатинина в сыворотке крови}(\text{мг/дл})]$			
	SI:	мл/сек.	2
Мужчины: $[(140 - \text{возраст}) \times (\text{вес}(\text{кг}))] / [(72 \times \text{уровень креатинина в сыворотке крови}(\text{мкмоль/л}) \times 0,6786)]$			
Женщины: $[0,85 \times (140 - \text{возраст}) \times (\text{вес}(\text{кг}))] / [(72 \times \text{уровень креатинина в сыворотке крови}(\text{мкмоль/л}) \times 0,6786)]$			

Приложение В. Общее руководство для последующего наблюдения отклонения лабораторных показателей от нормы от Sanofi

Нейтропения



Примечание:

процедуры, описанные в блок-схеме выше, подлежат обсуждению с пациентом только в случае, если явление имеется. При необходимости (в соответствии с региональными нормативами) дополнительное согласие (например, в отношении теста на HIV) будет получено только в случае, если явление на самом деле имеется.

Для индивидов африканского происхождения релевантное значение для согласия составляет 1000 мм³.

Типы нейтропении подлежат регистрации как АЕ только если они:

симптоматичные, и/или

требуют либо корректирующего лечения, либо консультации, и/или

приводят к прекращению или изменению дозировки IMP, и/или

удовлетворяют критерию серьезности [в таком случае о явлении (SAE) необходимо оповестить

МТ в течение 24 ч], и/или

определены как не желательное явление, представляющее особый интерес (AESI).

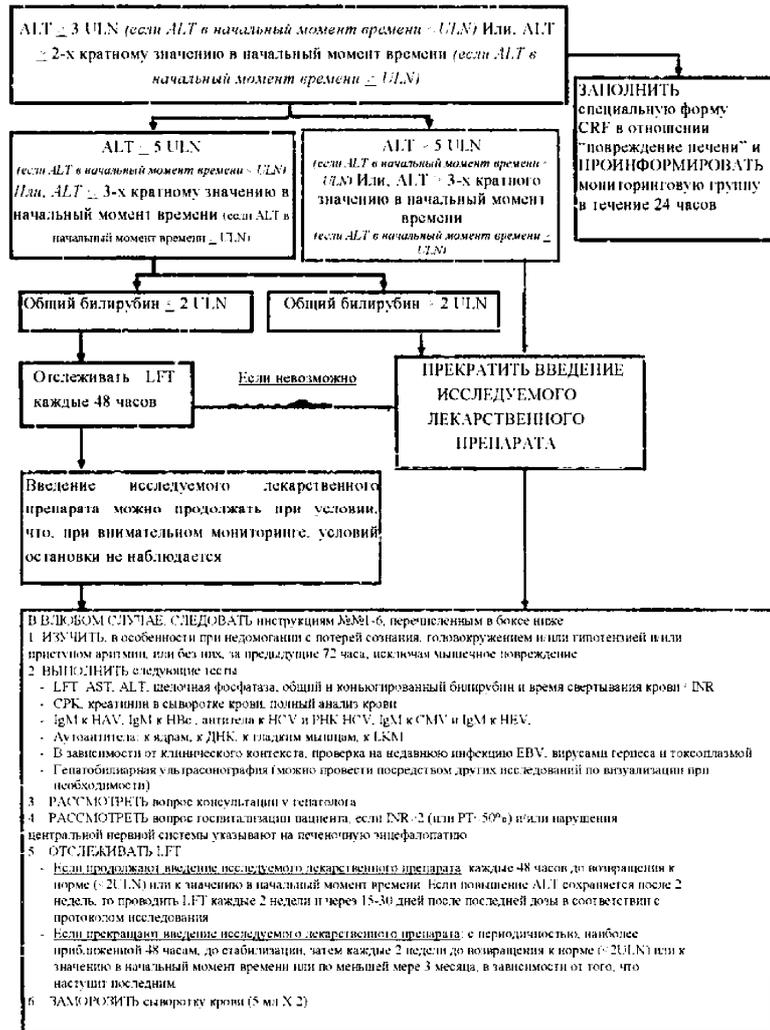
**Примечание:**

процедуры, описанные в блок-схеме выше, подлежат обсуждению с пациентом только в случае, если явление имеется. При необходимости (в соответствии с региональными нормативами) дополнительное согласие (например, в отношении теста на HIV) будет получено только в случае, если явление на самом деле имеется.

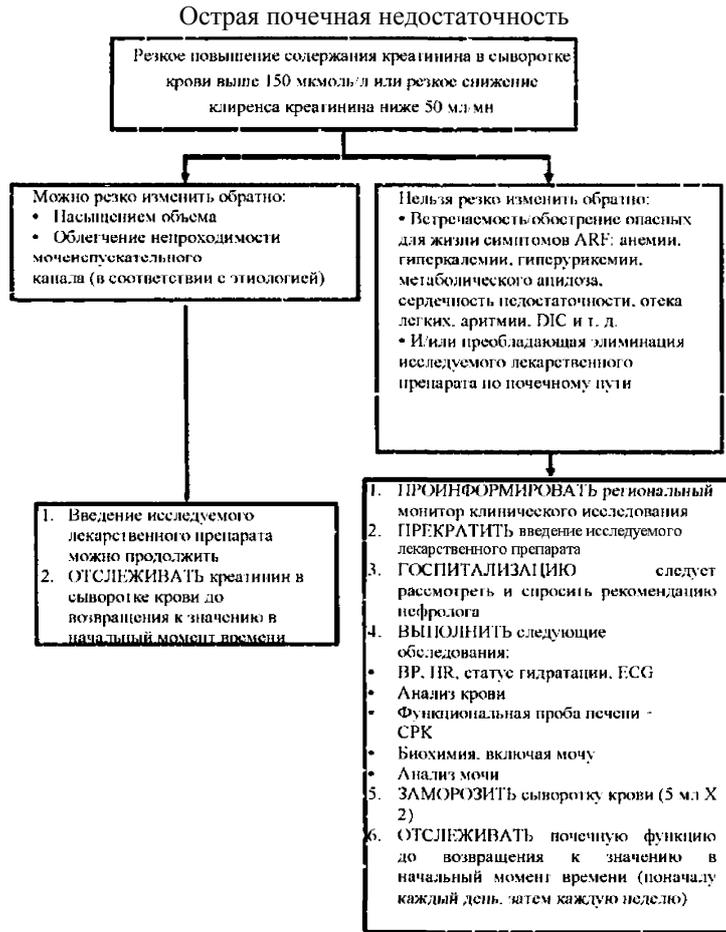
Типы тромбоцитопении подлежат регистрированию как АЕ только если они: симптоматичные, и/или

требуют либо корректирующего лечения, либо консультации, и/или приводят к прекращению или изменению дозировки IMP, и/или удовлетворяют критерию серьезности [в таком случае о явлении (SAE) необходимо оповестить МТ в течение 24 ч], и/или определены как нежелательное явление, представляющее особый интерес (AESI).

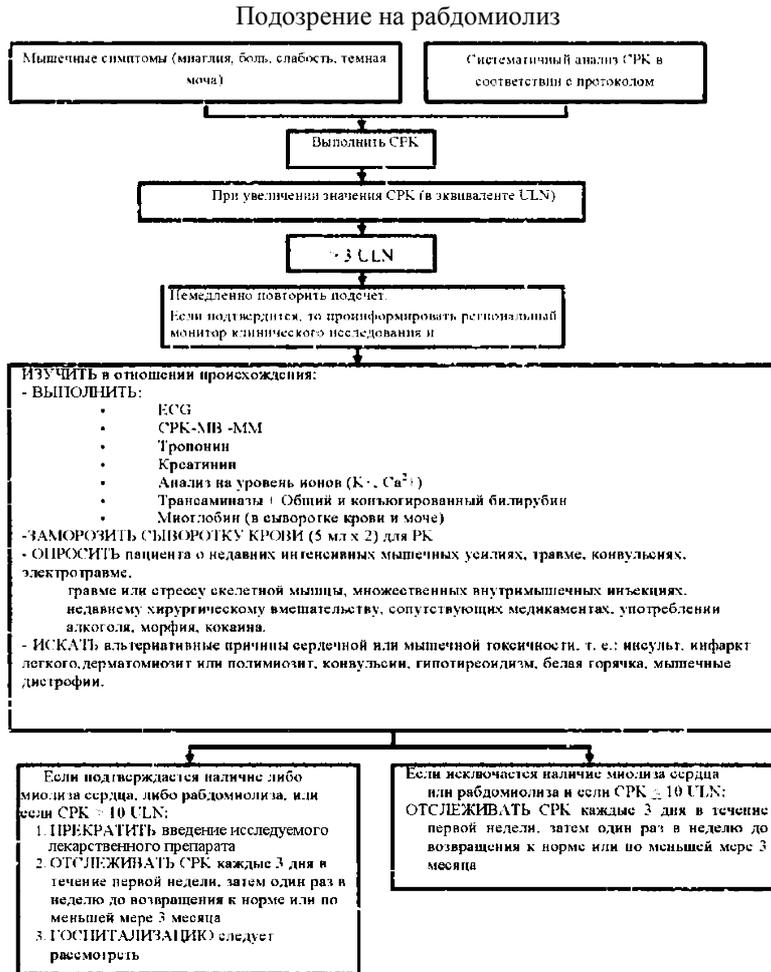
Увеличение содержания ALT



Примечание: в дополнение, как только наблюдается критерий серьезности, о явлении необходимо оповестить мониторинговую группу в течение 24 ч.

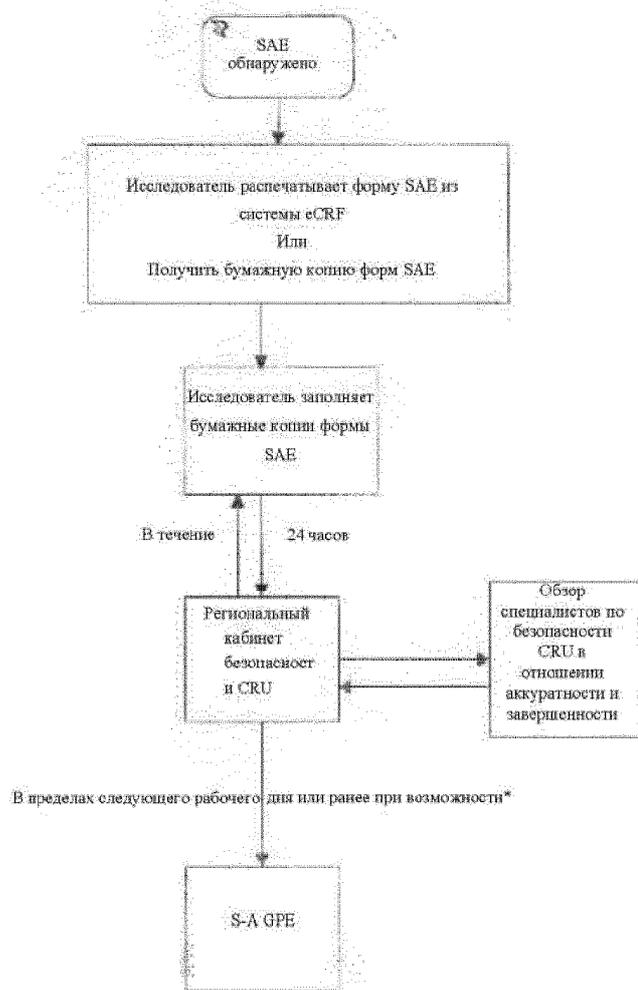


Острая почечная недостаточность подлежит регистрированию как АЕ только если она: симптоматичная, и/или требует либо корректирующего лечения, либо консультации, и/или приводит к прекращению или изменению дозировки IMP, и/или удовлетворяет критерию серьезности [в таком случае о явлении (SAE) необходимо оповестить МТ в течение 24 ч], и/или определена как нежелательное явление, представляющее особый интерес (AESI).



Подозрение на рабдомиолиз подлежит регистрированию как АЕ только если он становится: симптоматичным, и/или требует либо корректирующего лечения, либо консультации, и/или приводит к прекращению или изменению дозировки ИМР, и или удовлетворяет критерию серьезности [в таком случае о явлении (SAE) необходимо оповестить МТ в течение 24 ч], и/или определен как нежелательное явление, представляющее особый интерес (AESI).

Приложение С. Запасной план для SAE и других экспресс-отчетов исследователя в отношении явлений, в которых сообщено о процессе, когда система e-CRF не работает



* При получении SAE в пятницу или 1 день перед любым праздником отчет SAE нужно отправить S-A GPE в тот же день

Приложение D. Относящаяся к лечению мера влияния в отношении диабета (TRIM-D)
(Для информативных целей только)

Страница ID исследования:	Визит:	Идентификационный номер пациента	Дата (дд/мм/гггг)
		_____	__ / __ / ____

Относящаяся к лечению мера влияния — диабет (TRIM-D)

Следующие вопросы имеют отношение к МЕДИКАМЕНТУ, который Вы принимаете при диабете. Если Вы принимаете более одного лекарства при диабете или принимаете лекарство для других обстоятельств, пожалуйста, учитывайте только Ваш МЕДИКАМЕНТ при ответах на данные вопросы.

Пожалуйста, обведите крутом ответ, которые наиболее точно показывают, как Вы относитесь к Вашему МЕДИКАМЕНТУ на протяжении ПОСЛЕДНИХ ДВУХ ПЕДЕЛЕЙ. Пожалуйста, отметьте только один номер для каждого вопроса. Помните, что здесь не существует правильных или неправильных ответов на данные вопросы.

1.	Насколько досаждали эти проблемы Вы были в отношении:	Совсем не сложно (а)	Слегка сложно (а)	В некоторой степени сложно (а)	Очень сложно (а)	Презабельно сложно (а)
a.	Простота и удобство приема Вашего лекарства.....	1	2	3	4	5
2.	Насколько удобно или неудобно для Вас:	Совсем не удобно	Слегка удобно	В некоторой степени	Очень удобно	Презабельно удобно
a.	Носить Ваш препарат и материалы медицинского назначения с Вами.....	1	2	3	4	5
b.	Хранить Ваш препарат.....	1	2	3	4	5
c.	Принимать Ваш препарат в правильное время.....	1	2	3	4	5
d.	Приготавливать Ваш препарат для введения.....	1	2	3	4	5
e.	Отслеживать Ваш уровень сахара в крови так часто, как это требуется.....	1	2	3	4	5
3.	Насколько часто прием Вашего МЕДИКАМЕНТА затрагивает (или не затрагивает) Ваше(Ваши):	Никогда/ Почти никогда не затрагивает	Редко затрагивает	иногда затрагивает	Часто затрагивает	Почти всегда Всегда затрагивает
a.	Планирование времени приема пищи.....	1	2	3	4	5
b.	Социальную активность.....	1	2	3	4	5

Страница	ID исследования:	Визит:	Идентификационный номер пациента	Дата (дд/мес/гггг)			
				I	I		
4	Насколько Вы довольны или недовольны способностью МЕДИКАМЕНТА:		<i>Совершенно доволен(а)</i>	<i>Слегка доволен(а)</i>	<i>В некоторой степени доволен(а)</i>	<i>Очень доволен(а)</i>	<i>Чрезвычайно доволен(а)</i>
a	Помогать Вам контролировать ваш диабет		1	2	3	4	5
b	Помогать Вам избегать высокого уровня сахара в крови (гипергликемии)		1	2	3	4	5
c	Помогать Вам избегать низкого уровня сахара в крови (гипогликемии)		1	2	3	4	5
d	Помогать Вам контролировать Ваш вес		1	2	3	4	5
e	Помогать Вам предотвращать чувство усталости или недостатка энергии		1	2	3	4	5
5	По причине вашего МЕДИКАМЕНТА, насколько ЧАСТО:		<i>Никогда</i> <i>Почти Никогда</i>	<i>Редко</i>	<i>Иногда</i>	<i>Часто</i>	<i>Почти всегда</i> <i>Всегда</i>
a	Нужно ли Вам ограничивать вашу повседневную активность		1	2	3	4	5
b	Выполняете ли Вы меньше, чем хотели бы		1	2	3	4	5
c	Ощущаете ли Вы напряжение в Ваших отношениях с друзьями или семьей		1	2	3	4	5
6	Говорят о Вашем МЕДИКАМЕНТЕ, насколько часто Вы:		<i>Никогда</i> <i>Почти Никогда</i>	<i>Редко</i>	<i>Иногда</i>	<i>Часто</i>	<i>Почти всегда</i> <i>Всегда</i>
a	Пропускаете дозу		1	2	3	4	5
b	Отсрочиваете или откладываете прием Вашего лекарства		1	2	3	4	5
c	Принимаете Ваш препарат не в то время, которое прописано		1	2	3	4	5
d	Чувствуете себя смущенно или неловко при приеме Вашего лекарства		1	2	3	4	5
e	Переживаете, что Вы забыли принять или пропустили Вашу последнюю дозу		1	2	3	4	5
7	Когда я принимаю МЕДИКАМЕНТ против диабета, я чувствую себя:		<i>Никогда</i> <i>Почти Никогда</i>	<i>Редко</i>	<i>Иногда</i>	<i>Часто</i>	<i>Почти всегда</i> <i>Всегда</i>
a	Депрессивно		1	2	3	4	5
b	Переживающим, что препарат не помогает замедлить или предотвратить осложнения от моего диабета		1	2	3	4	5
c	Нервно или тревожно		1	2	3	4	5
d	Переживающим о моем контроле уровня сахара в крови		1	2	3	4	5
e	Нездоровым		1	2	3	4	5
f	Стыжым		1	2	3	4	5
g	Переживающим о побочных эффектах от моего лекарства		1	2	3	4	5

Спасибо!

Приложение Е. Опросник качества жизни EuroQoL (EQ-5D).

(Для информативных целей только).

Размещая галочку в одной из ячеек каждой группы ниже, пожалуйста, отметьте, какие утверждения наилучшим образом описывают Ваше состояние здоровья сегодня.

Подвижность

- Я не имею проблем при хождении
- У меня есть некоторые проблемы при хождении
- Я прикован к постели

Самообслуживание

- Я не имею проблем с самообслуживанием
- У меня есть некоторые проблемы с мытьем или одеванием себя
- Я не способен мыться или одевать себя

Обычная деятельность (напр. работа, учеба, работа по дому, деятельность в семье или на досуге)

- Я не имею проблем с выполнением моей обычной деятельности
- У меня есть некоторые проблемы с выполнением моей обычной деятельности
- Я не способен выполнять обычную деятельность

Боль/дискомфорт

- У меня нет боли или дискомфорта
- У меня имеется умеренная боль или дискомфорт
- У меня имеется чрезвычайно сильная боль или дискомфорт

Тревожность/депрессия

- Я не встревожен или депрессивный
- Я умеренно встревожен или депрессивный
- Я чрезвычайно встревожен или депрессивный

Чтобы помочь людям сказать насколько хорошим или плохим является состояние здоровья, авторы данного исследования нарисовали шкалу (довольно похожую на термометр), на которой наилучшее воображимое состояние отмечено как 100, а наихудшее воображимое состояние отмечено как 0.

Авторы данного исследования хотели бы, чтобы Вы отметили на данной шкале, насколько хорошим или плохим является Ваше состояние здоровья сегодня, на Ваш взгляд. Пожалуйста, сделайте это, нарисовав линию от бокса ниже до какой-либо точке на шкале, которая отмечает насколько хорошим или плохим является состояние здоровья сегодня.

Ваше
состояние
здоровья
сегодня

Наилучшее
воображимое
состояние
здоровья

100

50

0

-

-50

-100

-150

-200

-250

-300

-350

Наихудшее
воображимое
состояние
здоровья

Приложение F. Влияние веса на качество жизни (IWQOL-Lite).

(Для информативных целей только).

Влияние веса на качество жизни.

Пожалуйста, ответьте на следующие утверждения, обводя кругом число, которое наилучшим образом относится к Вам на прошедшей неделе. Будьте как можно честнее. Здесь не существует правильных или неправильных ответов.

Физическое функционирование		ВСЕГДА ПРАВДА	ОБЫЧНО ПРАВДА	ИНОГДА ПРАВДА	РЕДКО ПРАВДА	СОВСЕМ НЕ ПРАВДА
1.	По причине моего веса у меня имеются проблемы в поднятии объектов.	5	4	3	2	1
2.	По причине моего веса у меня имеются проблемы в завязывании моих шнурков.	5	4	3	2	1
3.	По причине моего веса у меня имеются трудности с вставанием со стульса.	5	4	3	2	1
4.	По причине моего веса у меня имеются проблемы в использовании ступенек.	5	4	3	2	1
5.	По причине моего веса у меня имеются трудности в надевании или снятии моей одежды.	5	4	3	2	1
6.	По причине моего веса у меня имеются проблемы с подвижностью (передвижением).	5	4	3	2	1
7.	По причине моего веса у меня имеются проблемы в закидывании ноги за ногу.	5	4	3	2	1
8.	Я чувствую одышку всего лишь при слабых нагрузках (напр. поднятии на один лестничный пролет).	5	4	3	2	1
9.	Меня тревожат болезненные или опухшие суставы.	5	4	3	2	1
10.	Мои лодыжки и нижняя часть ног опухают в конце дня.	5	4	3	2	1
11.	Я переживаю о своем здоровье.	5	4	3	2	1
Самооценка		ВСЕГДА ПРАВДА	ОБЫЧНО ПРАВДА	ИНОГДА ПРАВДА	РЕДКО ПРАВДА	СОВСЕМ НЕ ПРАВДА
1.	По причине моего веса я смущаюсь себя.	5	4	3	2	1
2.	По причине моего веса моя самооценка не такая, которой могла бы быть.	5	4	3	2	1
3.	По причине моего веса я чувствую себя неуверенно.	5	4	3	2	1
4.	По причине моего веса я не нравлюсь себе.	5	4	3	2	1
5.	По причине моего веса я боюсь быть отвергнутым.	5	4	3	2	1
6.	По причине моего веса я избегаю того, чтобы взглянуть на себя в зеркало или посмотреть на себя на фотографиях.	5	4	3	2	1
7.	По причине моего веса я смущаюсь быть увиденным в общественных местах.	5	4	3	2	1

Авторское право, 2000 год. Дюкский Университет. Все права защищены.

Направлять все запросы:

Ronette L. Kolotkin, Ph.D., Obesity and Quality of Life Consulting, 5004 Norwood Avenue,
Durham, NC 27707 USA; email: rkolotkin@yahoo.com; fax: 919-493-9925
IWQOL-Lite-English for UK

Сексуальная жизнь		ВСЕГДА ПРАВДА	ОБЫЧНО ПРАВДА	ИНОГДА ПРАВДА	РЕДКО ПРАВДА	СОВСЕМ НЕ ПРАВДА
1.	По причине моего веса я не наслаждаюсь половой активностью.	5	4	3	2	1
2.	По причине моего веса у меня имеется небольшое или отсутствует половое влечение.	5	4	3	2	1
3.	По причине моего веса у меня имеются трудности с половой функцией.	5	4	3	2	1
4.	По причине моего веса я избегаю половых контактов по возможности.	5	4	3	2	1

Психологический стресс в обществе		ВСЕГДА ПРАВДА	ОБЫЧНО ПРАВДА	ИНОГДА ПРАВДА	РЕДКО ПРАВДА	СОВСЕМ НЕ ПРАВДА
1.	По причине моего веса я имею дело с высказыванием, раздражением или нежелательным вниманием.	5	4	3	2	1
2.	По причине моего веса я переживаю о том, чтобы помещаться в сиденья в общественных местах (например, кинотеатрах, ресторанах, машинах или самолетах).	5	4	3	2	1
3.	По причине моего веса я переживаю о прохождении через проходы в салонах или турникеты.	5	4	3	2	1
4.	По причине моего веса я переживаю о том, чтобы найти достаточно крепкие сиденья, чтобы выдержать мой вес.	5	4	3	2	1
5.	По причине моего веса я имею дело с дискриминацией другими.	5	4	3	2	1
Работа (Примечание: Для тех, у кого нет оплачиваемой работы, ответ относится к Вашей обычной деятельности.)		ВСЕГДА ПРАВДА	ОБЫЧНО ПРАВДА	ИНОГДА ПРАВДА	РЕДКО ПРАВДА	СОВСЕМ НЕ ПРАВДА
1.	По причине моего веса у меня имеются проблемы с завершением дел или исполнением моих обязательств.	5	4	3	2	1
2.	По причине моего веса я менее продуктивен, чем мог бы быть.	5	4	3	2	1
3.	По причине моего веса я не получаю должных уведомлений оплаты, повышения или признания на работе.	5	4	3	2	1
4.	По причине моего веса я боюсь ходить на собеседования.	5	4	3	2	1

Пример 2.

Рандомизированное, 30-недельное, контролируемое по активному препарату, открытое, с 3 группами лечения, параллельно-групповое, мультицентровое исследование, обеспечивающее сравнение эффективности и безопасности комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид с инсулином гларгином в отдельности и с ликсисенатидом в отдельности наряду с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (T2DM).

1. Сокращения.

AE - нежелательное явление,
 ALT - аланинаминотрансфераза,
 ANCOVA - ковариационный анализ,
 ARAC - комитет по оценке аллергических реакций,
 BMI - индекс массы тела,
 CI - доверительный интервал,
 CMH - критерий Кокрана-Мантеля-Гензеля,
 FPG - уровень глюкозы в плазме крови натощак,
 IMP - исследуемый медицинский продукт,
 LS - метод наименьших квадратов,
 mITT - модифицированная популяция в зависимости от назначенного лечения,
 PPG - уровень глюкозы в плазме крови после приема пищи,
 PT - предпочтительный термин,
 SAE - серьезное нежелательное явление,
 SMPG - уровень глюкозы в плазме крови при самостоятельном измерении,
 SOC - системно-органный класс,
 T2DM - сахарный диабет 2 типа,
 TEAE - нежелательное явление, возникшее в ходе лечения.

Название исследования: Рандомизированное, 30-недельное, контролируемое по активному препарату, открытое, с 3 группами лечения, параллельно-групповое, мультицентровое исследование, обеспечивающее сравнение эффективности и безопасности комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид с инсулином гларгином в отдельности и с ликсисенатидом в отдельности наряду с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (T2DM)
Исследовательский(ие) центр(ы): Мультицентровое исследование (240 центров в 23 странах)
публикации (ссылки): н.д.

2. Синописис

Фаза разработки: Фаза 3	
Цели	
Первичная цель:	
Демонстрация превосходства комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид над ликсисенатидом по изменению гликозилированного гемоглобина A1c (HbA1c) от значения в начальный момент времени к неделе 30.	
Демонстрация не меньшей эффективности комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид с инсулином гларгином по изменению HbA1c от уровня в начальный момент времени до уровня на неделе 30.	
Вторичные цели:	
Оценка эффектов комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид по сравнению с инсулином гларгином и ликсисенатидом в отдельности течение более 30 недель на:	
<ul style="list-style-type: none"> - Процентную долю у которых были достигнуты целевые уровни HbA1c; - Гликемический контроль в отношении приемов пищи, оцененный по отклонению уровня глюкозы в плазме крови и уровню глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи (PPG) в ходе стандартизированного пробного приема пищи; - Вес тела; - Уровень глюкозы в плазме крови натощак (FPG); - Профиль концентрации глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени; - Процентную долю пациентов, достигающих целевых уровней HbA1c без прибавления веса тела и/или задокументированной симптоматической гипогликемии; - Дозу инсулина гларгина (в группах комбинации и инсулина гларгина). 	
Для оценки безопасности и переносимости в каждой группе лечения.	
Методика: Данное исследование являлось открытым, 2:2:1 рандомизированным, контролируемым по активному препарату, с тремя группами лечения, с 30-недельной продолжительностью лечения, параллельно-групповым международным и мультицентровым исследованием. Рандомизацию стратифицировали по значениям HbA1c при визите 4 (<8%, ≥8%) и по применению второго перорального противодиабетического лекарственного средства (OAD) на момент скрининга (Ja, Net).	
Исследование состояло из 3 периодов: (1) Фаза скрининга длительностью до 6 недель (включая фазу скрининга длительностью до 2 недель и 4 недельную вводную фазу, где сульфонилмочевину (SU), глинад, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2) или ингибитор дипептидил-пептидазы-4 (DPP-4), если их принимали ранее, отменяли и лечение метформином оптимизировали до суточной дозы, составляющей по меньшей мере 2000 мг или до максимальной переносимой дозы (≥1500 мг/день)); (2) 30-недельный период рандомизированного лечения в открытом режиме и (3) 3-дневный период последующего наблюдения после лечения.	
Число пациентов:	Запланировано: 1125 Рандомизировано: 1170 Получили лечение: 1169
Оценивали:	Эффективность: 1167 Безопасность: 1169
Диагностика и критерии включения: Критерии включения: Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (T2DM), диагностированным по меньшей мере за 1 год до скринингового визита, получавшие лечение по меньшей мере 3 месяца до визита 1 метформином в отдельности или метформином и вторым пероральным противодиабетическим средством, которое может быть SU, глинадом, ингибитором SGLT-2 или ингибитором DPP-4, и которые не контролировались должным образом путем лечения. Ключевые критерии исключения при скрининге: HbA1c <7,5% или >10,0% у пациентов, которые прежде проходили лечение метформином в отдельности; HbA1c <7,0% или >9,0% у пациентов, которые прежде проходили лечение метформином и вторым пероральным противодиабетическим средством; индекс массы тела (BMI) < 20 или >40 кг/м ² .	

Исследуемые виды лечения

Исследуемого лекарственного препарата (исследуемых лекарственных препаратов) (ИМР): Изучаемое лекарственное средство: комбинация с постоянным соотношением инсулина гларгина/ликвисенатида, контролируемые лекарственные средства: Инсулин гларгин (Lantus®) и ликвисенатид

Состав:**Комбинация с постоянным соотношением инсулина гларгина/ликвисенатида**

Комбинация с постоянным соотношением инсулина гларгина/ликвисенатида (называемая в данном документе как комбинация с постоянным соотношением) поставлялась в виде стерильного водного раствора в предварительно заполненном одноразовом инжекторе типа шприц-ручка SoloStar®.

Для обеспечения титрования инсулина гларгина от 10 ЕД/день до 60 ЕД/день, при использовании лимитирующей дозы ликвисенатида до 20 мкг/день были доступны две шприц-ручки (А и В) с различными постоянными соотношениями:

- Шприц-ручка А содержала 100 ЕД/мл инсулина гларгина и 50 мкг/мл ликвисенатида в соотношении 2:1 (2 единицы инсулина гларгина на 1 мкг ликвисенатида). Дозы могли включать в себя от 10 единиц до 40 единиц с шагом в 1 единицу, что позволяет вводить ежедневные дозы комбинации от 10 ЕД/5 мкг до 40 ЕД/20 мкг.
- Шприц-ручка В содержала 100 ЕД/мл инсулина гларгина и 33 мкг/мл ликвисенатида в соотношении 3:1. Дозы могли включать в себя от 30 единиц до 60 единиц с шагом в 1 единицу, что позволяет вводить ежедневные дозы комбинации от 30 ЕД/10 мкг до 60 ЕД/20 мкг.

Максимальная суточная доза составляла 60 единиц (60 единиц инсулина гларгина и 20 мкг ликвисенатида).

Инсулин гларгин

Инсулин гларгин поставлялся в виде стерильного водного раствора в предварительно заполненном одноразовом инжекторе типа шприц-ручка Lantus® SoloStar® (100 ЕД/мл). Дозы могли включать в себя от 1 единицы до 80 единиц с шагом в 1 единицу. Однако в данном исследовании максимальная допустимая суточная доза инсулина гларгина составляла 60 ЕД.

Ликвисенатид

Ликвисенатид поставлялся в виде одноразовой предварительно заполненной шприц-ручки (шприц-ручки с ликвисенатидом):

- начальная доза 10 мкг: одноразовое устройство инжектор типа шприц-ручка, содержащая 3 мл стерильного водного раствора с 150 мкг активного ингредиента (50 мкг/мл),
- поддерживающая доза 20 мкг: одноразовое устройство инжектор типа шприц-ручка, содержащая 3 мл стерильного водного раствора с 300 мкг активного ингредиента (100 мкг/мл)

Путь(пути) введения: Подкожная инъекция всех ИМР. Комбинацию с постоянным соотношением самостоятельно вводили при помощи предварительно заполненного одноразового инжектора типа шприц-ручка SoloStar®. Инсулин гларгин самостоятельно вводили при помощи предварительно заполненного одноразового инжектора типа шприц-ручка Lantus® SoloStar®. Ликвисенатид самостоятельно вводили при помощи предварительно заполненной одноразовой шприц-ручки (шприц-ручки с ликвисенатидом).

Режим дозирования:**Комбинация с постоянным соотношением**

Комбинацию с постоянным соотношением самостоятельно вводили один раз в день утром, в пределах часа (от 0 минут до 60 минут) перед завтраком. Лечение инициировали при помощи шприц-ручки А с суточной дозой 10 ЕД инсулина гларгина/ 5 мкг ликвисенатида.

Инсулин гларгин

Инсулин гларгин самостоятельно вводили один раз в день в любое время дня, но в приблизительно одно и то же время каждый день. Начальная суточная доза инсулина гларгина на протяжении первой недели лечения составляла 10 ЕД.

Корректировка дозы (комбинации с постоянным соотношением и инсулина гларгина)

Тот же алгоритм корректировки дозы был рекомендован для комбинации с постоянным соотношением и инсулина гларгина и был основан на потребности пациента в инсулине. После первой недели дозу титровали один раз в неделю для достижения и поддержания целевой концентрации глюкозы в плазме крови натощак при самоконтроле (SMPK) от 80 мг/дл до 100 мг/дл (от 4,4 ммоль/л до 5,6 ммоль/л), избегая при этом гипогликемии.

В группе комбинации шприц-ручку А применяли с общими суточными дозами от 10 единиц/день до 40 единиц/день и шприц-ручку В применяли с общими суточными дозами от 41 единиц/день до 60 единиц/день.

Ликвисенатид

Ликвисенатид самостоятельно вводили один раз в день утром в пределах часа (от 0 минут до 60 минут) перед завтраком или ужином.

Ликвисенатид начинали с инъекций один раз в день по 10 мкг в течение 2 недель, и затем продолжали с поддерживаемой дозой 20 мкг один раз в день от недели 2 до конца периода лечения.

<p>Исследуемый медицинский продукт (исследуемые медицинские продукты) (NIMP): Фоновое лечение: метформин</p> <p>Состав: таблетки метформина</p> <p>Путь(пути) введения: Вводится перорально в соответствии с этикеткой, одобренной на региональном уровне.</p> <p>Метформин является обязательной фоновой терапией. Если он применялся, то введение предыдущих пероральных противодиабетических средств, отличных от метформина, прекращали с визита 2. Пациентам всех 3 групп лечения продолжали вводить метформин во время исследования. Суточную дозу метформина повышали еженедельно на протяжении вводной фазы путем повышения до 500 мг до конечной суточной дозы по меньшей мере 2000 мг до максимальной переносимой дозы, которая должна была составлять ≥ 1500 мг/день для обеспечения рандомизации. После рандомизации (на протяжении периода лечения).</p> <p>Данную дозу поддерживали до конца исследования, если не было особой проблемы безопасности, связанной с этими средствами лечения.</p> <p>Неотложная терапия:</p> <p>Регулярные измерения и предупреждения центральной лаборатории подбирали так, чтобы убедиться, что гликемические параметры оставались под предопределенными пороговыми значениями, установленными для неотложной терапии. Если значения находились выше этих порогов, не было обнаружено ни одной причины, или если соответствующие меры не помогли, или была необходима доза >60 IU [I] для снижения гликемических параметров ниже пороговых значений, то неотложную терапию должны были вводить вместе с IMР и метформином (если его принимают). Недавно инципированные противодиабетические медикаменты или повышение от значения в начальный момент времени дозы фонового метформина рассматривали в качестве неотложной терапии.</p>
<p>Продолжительность лечения: До 30 недель</p> <p>Продолжительность наблюдения: До 37 недель (скрининговый период длительностью до 6 недель+ 30-недельный период рандомизированного лечения + 3-дневный период последующего наблюдения для оценки безопасности после лечения)</p>
<p>Критерии оценки</p>
<p>Эффективность</p> <p>Первичная конечная точка эффективности: Изменение уровня HbA1c от значения в начальный момент времени к неделе 30.</p> <p>Ключевые вторичные конечные точки эффективности: процент пациентов с HbA1c $<7\%$ или $\leq 6,5\%$ к 30 неделе, изменение от значения в начальный момент времени к неделе 30 в отношении отклонений уровня глюкозы через 2 часа и в отношении отклонения уровня глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи (PPG) и измеренных в ходе стандартизированного приема пищи, глюкозы в плазме крови натощак (FPG), веса тела, а также среднего значения концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени процентной доли пациентов, достигающих HbA1c $<7\%$ без прибавления веса тела к неделе 30; процентная доля пациентов, достигающих HbA1c $<7\%$ без прибавления веса тела к неделе 30 и без задокументированной симптоматической гипогликемии в ходе периода лечения; суточная доза инсулина гларгина к неделе 30.</p>
<p>Безопасность:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Симптоматическая гипогликемия <ul style="list-style-type: none"> - Задокументированная: типичные симптомы гипогликемии с концентрацией глюкозы в плазме крови ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л). - Вероятная: симптомы гипогликемии без определения концентрации глюкозы в плазме крови, по которой предположительно была обусловлена концентрацией глюкозы в плазме крови ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) - Тяжелая: эпизод, при котором требуется помощь другого человека для активного введения углеводов, глюкагона или выполнения других реанимационных действий • Возникшие в ходе лечения нежелательные явления (НЯЕ): серьезные НЯЕ, НЯЕ, приведшие к смерти, НЯЕ, приводящих к прекращению лечения, нежелательные явления, представляющие особый интерес (т.е., повышение уровня аланинаминотрансферазы [ALT], бессонница, перелозировка IMР/NIMP с клиническими проявлениями), основные сердечно-сосудистые события, потенциальные события, связанные с аллергическими реакциями, явления, относящиеся к поджелудочной железе (подтвержденный повышенный уровень амилазы/липазы $>2 \times$ ULN, панкреатит, новообразования поджелудочной железы), явления, относящиеся к подтвержденным повышенным уровням кальция/иона ≥ 20 мг/мл (5,9 ммоль/л), явления, связанные с шприц-ручкой • Лабораторные данные, касающиеся безопасности (общий анализ крови, клиническая химия, уровни липазы/амилазы и кальция/иона)

Статистические методы:

Анализ эффективности был основан на модифицированной популяции, сформированной в зависимости от назначенного лечения (мГТТ), с использованием оценок эффективности, собранных во время исследования, включая те, что были получены после прекращения приема ИМР или введения неотложной терапии. Популяция мГТТ состояла из всех рандомизированных пациентов, которые подверглись как оценке в начальный момент времени, так и по меньшей мере одной оценке после начального момента времени любой из первичных или вторичных переменных эффективности.

Первичную конечную точку эффективности анализировали с применением модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM). Модель MMRM включала группы лечения, страты рандомизации, визиты, взаимодействие с эффектом фактора лечения в зависимости от визита и страну в качестве факторов фиксированных эффектов и взаимодействие с эффектом фактора HbA1c в начальный момент времени в зависимости от визита в качестве ковариат. Откорректированное среднее значение изменения уровня HbA1c от уровня в начальный момент времени к неделе 30 для каждой группы лечения будет оцениваться в рамках этой модели, а также отличие между группами и 95% CI для откорректированного значения.

Пожокий способ на основе MMRM или ANCOVA применяли с последующими вторичными конечными точками эффективности, и метод Кокран-Мантель-Хейсаль, стратифицированным стратами рандомизации, применяли с конечными точками категориальной эффективности.

Процедуру иерархического тестирования применяли с целью контроля ошибки I типа. Как только были подтверждены обе совместные гипотезы о статистически значимом превосходстве комбинации с постоянным соотношением инсулина гларгина/ликвисенатида над ликвисенатидом в отдельности, а также о меньшей эффективности комбинации с постоянным соотношением инсулина гларгина/ликвисенатида к инсулину гларгину в отдельности для первичной конечной точки эффективности, тестирование проводили в соответствии со следующим порядком: отклонения уровня глюкозы через 2 часа и вес тела в сравнении с инсулином гларгином, FPG и средние суточные значения профиля SMPG до 7 моментов времени в сравнении с ликвисенатидом, тест на превосходство в сравнении с инсулином гларгином по процентной доле пациентов, достигших HbA1c <7% без прибавления веса тела, HbA1c, средние суточные значения SMPG в профиле по 7 моментам времени, процентная доля пациентов, достигших HbA1c <7% без прибавления веса тела и без задокументированной симптоматической гипогликемии, доля инсулина гларгина и FPG. Когда тест не был статистически важным на уровне 5%, последующие тесты не проводили.

Краткое описание:

Характеристики популяции: В общей сложности 1170 пациентов рандомизировали в одну из трех групп лечения (469 в группе комбинации с постоянным соотношением инсулина гларгина/ликвисенатида, 467 в группе инсулина гларгина и 234 в группе ликвисенатида).

Одного пациента не подвергли воздействию исследуемых видов лечения (просьба пациента) и 3 рандомизированных пациента не включили в популяцию мГТТ из-за недостатка данных эффективности после начального момента времени. Демографические данные и характеристики в начальный момент времени были в целом похожими среди трех групп лечения. Средний возраст составлял 59,0 лет; среднее значение продолжительности диабета составляло 9 лет и среднее значение BMI составляло 32 кг/м². Исследуемая популяция представляла собой главным образом представителей европеоидной расы (90,1%) и 49,4% пациентов из этой популяции были женщинами (таблица 3).

Результаты в отношении эффективности:**Первичная конечная точка эффективности:**

Первичные цели данного исследования были удовлетворены, поскольку были продемонстрированы не меньшая эффективность и превосходство комбинации с постоянным соотношением в сравнении с инсулином гларгином по изменению HbA1c от начального момента времени к неделе 30, а также статистическое превосходство комбинации с постоянным соотношением над ликвисенатидом.

Изменение среднего значения, определенного методом наименьших квадратов (LS), от начального момента времени до недели 30 в уровнях HbA1c составило -1,63% для группы комбинации с постоянным соотношением, -1,34% для группы инсулина гларгина и -0,85% для группы ликвисенатида, достигая средних уровней HbA1c 6,5%, 6,8% и 7,2% к неделе 30, соответственно.

Статистическое превосходство комбинации с постоянным соотношением над ликвисенатидом было продемонстрировано для комбинированной первичной конечной точки (разница средних значений, определенных методом LS, по сравнению с ликвисенатидом – -0,73%; 95% CI – [от -0,898% до -0,665%]), $p < 0,0001$.

Разница средних значений, определенных методом LS, между группой комбинации и группой инсулина гларгина составляла -0,29%, 95% CI = [от -0,384% до -0,194%]. Основываясь на первичном анализе с предварительно заданными параметрами была продемонстрирована не меньшая эффективность у группы комбинации в сравнении с группой инсулина гларгина, поскольку верхняя граница 2-стороннего 95% CI для разницы средних значений, определенных методом LS, была ниже предварительно установленного порога не меньшей эффективности, составлявшего 0,3%. Также было продемонстрировано статистическое превосходство комбинации над инсулином гларгином для данной комбинированной первичной конечной точки (разница средних значений, определенных методом LS, по сравнению с группой инсулина гларгина – -0,29%; $p < 0,0001$), основываясь на процедуре иерархического тестирования.

Вторичные конечные точки эффективности:

значительно больше пациентов, подвергавшихся лечению комбинацией с постоянным соотношением, достигали HbA1c <7% по сравнению с пациентами, получавшими инсулин гларгин или ликвисенатид: 73,7%, 59,4% и 33% соответственно. Пропорциональная разница (95% CI) по сравнению с инсулином гларгином составляла 14,31% (от 8,37% до 20,25%) и 40,61% (от 33,63% до 47,59%) по сравнению с ликвисенатидом. В дополнение, пропорция пациентов, достигших HbA1c $\leq 6,5\%$, была значительно выше в группе комбинации (55,8%), чем в группе инсулина гларгина (39,5%) и группе ликвисенатида (19,3%). Пропорциональная разница (95% CI) по сравнению с инсулином гларгином составляла 16,35% (от 10,13% до 22,58%) и 36,38% (от 29,81% до 42,95%) по сравнению с ликвисенатидом.

Лечение комбинацией значительно улучшило гликемический контроль после приема пищи при стандартизованном приеме жидкого завтрака в сравнении с инсулином гларгином, как показано результатами для отклонений уровня глюкозы через 2 часа (изменение среднего значения, определенное методом LS, составляло -2,31 и -0,18 ммоль/л, соответственно; разница средних значений, определенная методом LS [95% CI] по сравнению с инсулином гларгином = -2,13 ммоль/л [от -2,498 ммоль/л до -1,770 ммоль/л], $p < 0,0001$). Для оценки PPG через 2 часа изменение среднего значения, определенное методом LS, составило -5,68 и -3,31 ммоль/л, соответственно; и разница средних значений, определенная методом LS [95% CI], по сравнению с инсулином гларгином составляла -2,38 ммоль/л, [от -2,794 ммоль/л до -1,963 ммоль/л]. Соответствующие результаты для группы ликсисенатида составляли -3,23 ммоль/л в отношении изменения среднего значения, определенного методом LS, для отклонений уровня глюкозы через 2 часа и -4,58 ммоль/л в отношении изменения среднего значения, определенного методом LS, для PPG через 2 часа; разница средних значений, определенных методом LS [95% CI], между комбинацией и ликсисенатидом = 0,91 ммоль/л [от 0,448 ммоль/л до 1,377 ммоль/л] и -1,10 ммоль/л [от -1,627 ммоль/л до -0,573 ммоль/л], соответственно.

Вес тела снижался в группах комбинации с постоянным соотношением и ликсисенатидом и повышался в группе инсулина гларгина с изменением среднего значения веса тела, определенного методом LS, от начального момента времени до недели 30 (-0,29 кг, -2,30 кг и -1,10 кг для каждой группы, соответственно). Статистически значимое отличие изменения веса тела от начального момента времени до недели 30 было обнаружено у группы комбинации с постоянным соотношением и группы инсулина гларгина (разница средних значений, определенная методом LS = -1,40 кг; 95% CI: [от -1,891 до -0,910]; $p < 0,0001$).

Снижения средних значений, определенных методом LS, от начального момента времени до недели 30 в PPG были похожими в группе комбинации с постоянным соотношением (-3,46 ммоль/л) и группе инсулина гларгина (-3,27 ммоль/л), и оно было ниже (-1,50 ммоль/л) в группе ликсисенатида. Разница средних значений, определенная методом LS, для группы постоянного соотношения по сравнению с группой инсулина гларгина составляла -0,19 ммоль/л, 95% CI: [от -0,420 до 0,038], $p = 0,1017$, и по сравнению с группой ликсисенатида оно было значительно выше (разница средних значений, определенная методом LS, -1,96 ммоль/л, 95% CI: [от -2,246 до -1,682]; $p < 0,0001$).

Пациенты, подвергавшиеся лечению комбинацией с постоянным соотношением характеризовались статистически значимым большим снижением среднего значения профиля SMPG по 7 моментам времени по сравнению с пациентами, подвергавшимися лечению инсулином гларгином, и пациентами, подвергавшимися лечению ликсисенатидом соответственно (разница средних значений, определенная методом LS, по сравнению с группой инсулина гларгина = -0,69 ммоль/л, 95% CI: [от -0,892 до -0,495], $p < 0,0001$; разница средних значений, определенная методом LS, по сравнению с ликсисенатидом = -1,40 ммоль/л, 95% CI: [от -1,645 до -1,158]; $p < 0,0001$). На графическом изображении профилей SMPG по 7 моментам видно значительное снижение концентрации глюкозы в плазме крови во всех временных точках к неделе 30 в сравнении с начальным моментом времени у всех групп лечения. После 30 недель лечения профили SMPG по 7 моментам времени показали, что средние значения во всех временных точках были ниже у группы комбинации с постоянным соотношением в сравнении с группой инсулина гларгина (за исключением похожего значения перед завтраком) и группой ликсисенатида, соответственно (фигура 4).

Более высокая доля пациентов достигала комбинированной конечной точки HbA_{1c} $\leq 7,0\%$ без прибавления веса тела у группы комбинации с постоянным соотношением (43,2%) по сравнению с группой инсулина гларгина (25,1%) и группой ликсисенатида (27,9%), соответственно (пропорциональная разница по сравнению с инсулином гларгином = 18,08%, 95% CI = [от 12,15% до 24,01%], $p < 0,0001$; пропорциональная разница по сравнению с ликсисенатидом = 15,22%, 95% CI = [от 8,05% до 22,39%]), и разница между группой комбинации и группой инсулина гларгина была статистически значимой. Больше пациентов достигали тройной комбинированной конечной точки HbA_{1c} $< 7,0\%$ без прибавления веса тела к неделе 30 и без задокументированной (концентрация глюкозы в плазме крови во всех временных точках < 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) симптоматической гипогликемии во время исследования в группе комбинации (31,8%) в сравнении с группой инсулина гларгина (18,9%) и группой ликсисенатида (26,2%), соответственно (пропорциональная разница по сравнению с инсулином гларгином = 12,98%, 95% CI = [от 7,50% до 18,45%], $p < 0,0001$; пропорциональная разница по сравнению с ликсисенатидом = 5,61%, 95% CI = [от -1,33% до 12,55%], и разница между группой комбинации и группой инсулина гларгина была статистически значимой).

На неделе 30 среднее значение дозы инсулина гларгина было похожим у группы комбинации с постоянным соотношением и группы инсулина гларгина (комбинация с постоянным соотношением: 39,77 ЕД; инсулин гларгин: 40,46 ЕД); разница средних значений, определенная методом LS = -0,69 ЕД; 95% CI = [от -2,632 до 1,252]; $p = 0,4857$) (Фигура 8).

Семнадцать (3,6%) пациентов в группе комбинации с постоянным соотношением, 16 (3,4%) пациентов в группе инсулина гларгина и 29 (12,4%) пациентов в группе ликсисенатида получали сложную терапию.

Результаты в отношении безопасности

Комбинация с постоянной дозой хорошо переносилась в течение 30-недельного периода "получения лечения"; профиль безопасности группы комбинации отражал профиль ее компонентов.

В общей сложности 267 (56,9%) пациентов в группе комбинации с постоянным соотношением, 227 (48,5%) пациентов в группе инсулина гларгина и 157 (67,4%) в группе ликсисенатида сообщили о возникших после начала лечения нежелательных явлениях.

Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями (АЕ) (PT $\geq 5\%$) в группах комбинации с постоянным соотношением и инсулина гларгина и ликсисенатида были тошнота (9,6%, 3,6% и 24%), диарея (9,0%, 4,3% и 9,0%) и инфекция верхних дыхательных путей (7,0%, 4,9% и 5,2%).

Общая частота возникновения нежелательных явлений желудочно-кишечного тракта составляла 21,7%, 12,6% и 36,9% у групп комбинации, инсулина гларгина и ликсисенатида, соответственно. В общем, 45 (9,6%) пациентов в группе комбинации испытывали тошноту, в сравнении с 17 (3,6%) в группе инсулина гларгина и 56 (24%) в группе ликсисенатида.

В общем, 6 пациентов испытывали по меньшей мере 1 ТЕАЕ, приведшее к смерти: 2 из группы комбинации с постоянным соотношением (PT: метастатический рак легких; хроническая сердечная недостаточность), 3 из группы инсулина гларгина (PT: острый инфаркт миокарда и острый

отек легких; плоскоклеточный рак полости рта) и 1 из группы ликсисенатида (ПТ: смерть) (таблица 21).

О серьезных ТЕАЕ сообщало сходное пропорциональное число пациентов в каждой группы лечения: 18 (3,8%) пациентов в группе комбинации, 19 (4,1%) в группе инсулина гларгина и 9 (3,9%) в группе ликсисенатида (таблица 22).

Большее количество пациентов отказалось от лечения в связи с ТЕАЕ в группе ликсисенатида (9,0%), чем в группе комбинации (2,6%) или группе инсулина гларгина (1,9%). Большинство из этих отказов были обусловлены нежелательными явлениями желудочно-кишечного тракта в группе ликсисенатида (5,2%) в сравнении с группами комбинации (0,9%) и инсулина гларгина (0,2%) (таблица 23).

О реакциях в участке инъекции на протяжении периода "получения лечения" сообщала сходная низкая процентная доля пациентов во всех трех группах лечения (комбинация с постоянным соотношением: (2,6%), инсулин гларгин: (1,7%), и ликсисенатид: (3,0%)) (таблица 24). Ни одна из них не рассматривалась как серьезная. Один пациент в группе ликсисенатида имел покраснение в месте инъекции, которое привело к прекращению лечения.

Нежелательные явления, признанные Комитетом по оценке аллергических реакций (ARAC) аллергическими реакциями, возможно относящимися к IMP, были сообщены у 3 пациентов (0,6%) (ПТ: крапивница) в группе комбинации с постоянным соотношением, у 2 пациентов (0,9%) (ПТ: анафилактическая реакция и крапивница) в группе ликсисенатида и у одного из группы инсулина гларгина. Трое пациентов (0,6%) сообщили об ангионевротическом отеке, все в группе комбинации с постоянным соотношением, который был признан ARAC как аллергические реакции, относящиеся к IMP (таблица 25).

Не наблюдалось случаев панкреатита, явно признанных Комитетом по оценке безопасности влияния на поджелудочную железу (PSAC) (таблица 26).

Два пациента (0,4%) в группе комбинации с постоянным соотношением, 7 пациентов (1,5%) в группе инсулина гларгина и 2 пациента (0,9%) в группе ликсисенатида испытывали ТЕАЕ, признанные САС основными сердечно-сосудистыми событиями, на протяжении периода "получения лечения" (таблица 27).

Один случай рака поджелудочной железы был сообщен в группе инсулина гларгина. Не было сообщено о карциномах щитовидной железы ни в одной группе лечения. Один пациент в группе инсулина гларгина сообщил о ТЕАЕ, заключающемся в повышенном уровне кальция (≥20 мг/мл) по сравнению как с группой комбинации с постоянным соотношением, так и группой ликсисенатида (таблица 28).

Не сообщалось о передозировке IMP с клиническими проявлениями ни в одной из групп лечения на протяжении периода "получения лечения".

Один пациент в группе комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид, 2 пациента в группе инсулина гларгина и 1 пациента в группе ликсисенатида испытывали АЕ, заключающиеся в повышении ALT, на протяжении периода "получения лечения" (таблица 29). Никакие явления не соответствовали определению закона Хая.

В общей сложности 44 пациентов (комбинация с постоянным соотношением: 25 (5,3%), инсулин гларгин: 10 (2,1%) и ликсисенатид: 9 (3,9%)) сообщили о 54 явлениях, связанных с шприц-ручкой, в опроснике о явлениях, связанных с шприц-ручкой, на протяжении периода "получения лечения". Ни одно из них не было связано с клиническим явлением (т. е., явлением симптоматической гипогликемии, нежелательным явлением гипергликемии другим нежелательным явлением) (таблица 30).

27,3% пациентов, которых лечили комбинацией с постоянным соотношением, 25,5% пациентов, которых лечили инсулином гларгином, и 6,4% пациентов, которых лечили ликсисенатидом, сообщили о 409, 338 и 46 явлениях симптоматической гипогликемии в соответствии с протоколом определения на странице, касающейся конкретно гипогликемии (таблица 31). Количество симптоматических явлений по пациенто-годам равнялось 1,55 в группе комбинации с постоянным соотношением, 1,29 в группе инсулина гларгина и 0,37 в группе ликсисенатида. При нахождении задокументированной (≤70 мг/дл) симптоматической гипогликемии, частота возникновения явлений равнялась 25,6% в группе комбинации, 23,6% в группе инсулина гларгина и 6,4% в группе ликсисенатида с соответствующей частотой явлений по пациенто-годам 1,44, 1,22 и 0,34, соответственно.

Только об 1 явлении тяжелой симптоматической гипогликемии было сообщено во время исследования, и оно имело место в группе инсулина гларгина.

Предварительные выводы:

В заключение, первичные цели данного исследования были удовлетворены, поскольку были продемонстрированы не меньшая эффективность и превосходство комбинации с постоянным соотношением в сравнении с инсулином гларгином по изменению HbA1c от начального момента времени к неделе 30, а также статистическое превосходство комбинации с постоянным соотношением над ликсисенатидом. Комбинация с постоянным соотношением, добавленная к метформину для пациентов, у которых метформин не оказывал должного контроля, со вторым OAD или без него значительно улучшала уровень HbA1c и снижала отклонения уровня глюкозы через 2 часа и PPG через 2 часа, среднее значение концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени и вес тела по сравнению с инсулином гларгином. Комбинация также значительно улучшила HbA1c, FPG, среднее значение концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени в сравнении с ликсисенатидом.

Подводя итог, комбинация с постоянным соотношением хорошо переносилась. Тошнота являлась наиболее часто сообщаемым нежелательным явлением в группе комбинации, но при этом о ней сообщалось реже, чем в группе ликсисенатида. Частота возникновения симптоматической гипогликемии была похожей в группах лечения комбинацией и инсулином гларгином ниже в группе ликсисенатида, как и ожидалось. Профиль безопасности для группы комбинации отражал профиль ее компонентов.

Преимущества начала лечения с применением комбинации с постоянным соотношением по сравнению с началом лечения с применением любого компонента в отдельности у пациентов, у которых OAD не оказывает должного контроля, следовательно, подтверждаются на основе преимуществ, продемонстрированных для HbA1c и веса тела в сравнении с инсулином гларгином, и для HbA1c, FPG и переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта (описательный анализ) в сравнении с ликсисенатидом.

3. Результаты.

3.1. Пациенты-участники исследования.

3.1.1. Учет пациентов.

Из 2457 пациентов, прошедших скрининг, 1170 были рандомизированы в одну из трех групп лечения (469 в группу комбинации, 467 в группу инсулина гларгина и 234 в группу ликсисенатида) в 240 центрах, распределенных в 23 странах (Австралия, Бельгия, Канада, Чили, Чешская Республика, Дания, Эстония, Франция, Германия, Венгрия, Италия, Латвия, Литва, Мексика, Польша, Румыния, Российская Федерация, Южная Африка, Испания, Швеция, Украина, Соединенное Королевство и Соединенные Штаты Америки). Основной причиной отсева по результатам скрининга было значение HbA1c в момент

скринингового визита, которое выходило за пределы определенного протоколом диапазона (653 [26,6%] из 2457 пациентов, прошедших скрининг).

Всего 1169 рандомизированных пациентов подвергали лечению в открытом режиме и 1167 пациентов включали в популяцию mITT для проведения анализов эффективности (табл. 1). Один пациент был рандомизирован, но не проходил лечение по просьбе пациента. Трех рандомизированных пациентов (по 1 в каждой группе лечения) не включали в популяцию mITT, поскольку они не имели никаких данных по эффективности после начального момента времени.

Таблица 1

Анализируемые популяции				
	Комбинация с постоянным соотношением	Инсулин гларгин	Ликсисенатид	Всего
Рандомизированная популяция	469 (100%)	467 (100%)	234 (100%)	1170 (100%)
Популяция для оценки эффективности	468 (99,8%)	466 (99,8%)	233 (99,6%)	1167 (99,7%)
Модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (mITT)				
Популяция для оценки безопасности	469	467	233	1169

Примечание: данные пациентов из популяции для оценки безопасности сведены в таблицу в соответствии с фактически полученным лечением (как получавшие лечение). В отношении популяции для оценки эффективности данные пациентов сводили в таблицу в соответствии с их лечением, назначенным при рандомизации. Пациентов, рандомизированных в группе и получающих лечения в рамках другого исследования, нет.

План исследования описан на фиг. 8.

3.1.2. Распределение участников исследования.

Таблица 2

Распределение пациентов - рандомизированная популяция			
	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=234)
Рандомизированные и получавшие лечение	469 (100%)	467 (100%)	233 (99,6%)
Прошли период лечения в открытом режиме	440 (93,8%)	440 (94,2%)	205 (87,6%)
Не прошли период в открытом режиме	29 (6,2%)	27 (5,8%)	28 (12,0%)
Решение субъекта о прекращении лечения	25 (5,3%)	17 (3,6%)	18 (7,7%)
Причина прекращения исследуемого вида лечения			
Нежелательное явление	12 (2,6%)	9 (1,9%)	21 (9,0%)
Недостаточная эффективность	1 (0,2%)	0	3 (1,3%)
Недостаточное соблюдение протокола	8 (1,7%)	9 (1,9%)	4 (1,7%)
Утрачено для последующего наблюдения	0	0	0
Другие причины	8 (1,7%)	9 (1,9%)	0
Статус на момент последнего контакта во время исследования			
Живые	467 (99,6%)	462 (98,9%)	233 (99,6%)
Мертвые	2 (0,4%)	4 (0,9%)	1 (0,4%)
Утрачено для последующего наблюдения	0	1 (0,2%)	0

Примечание: процентные значения рассчитаны с использованием числа рандомизированных пациентов в знаменателе.

3.1.3. Демографические данные и исходные параметры.

Таблица 3

Демографические данные и параметры пациентов на момент скрининга или в начале исследования - рандомизированная популяция

	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=234)	Всего (N=1170)
Возраст (лет)				
Число	469	467	234	1170
Среднее значение (SD)	58,2 (9,5)	58,3 (9,4)	58,7 (8,7)	58,4 (9,3)
Медианное значение	59,0	59,0	59,0	59,0
Минимум : максимум	18 : 79	25 : 82	31 : 80	18 : 82
Возрастная группа (лет) [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
<50	86 (18,3%)	82 (17,6%)	28 (12,0%)	196 (16,8%)
от ≥50 до < 65	250 (53,3%)	271 (58,0%)	147 (62,8%)	668 (57,1%)
от ≥65 до < 75	121 (25,8%)	97 (20,8%)	53 (22,6%)	271 (23,2%)
≥75	12 (2,6%)	17 (3,6%)	6 (2,6%)	35 (3,0%)
Пол [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
Мужской	222 (47,3%)	237 (50,7%)	133 (56,8%)	592 (50,6%)
Женский	247 (52,7%)	230 (49,3%)	101 (43,2%)	578 (49,4%)
Раса [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
Европеоиды	417 (88,9%)	421 (90,1%)	216 (92,3%)	1054 (90,1%)
Черные	33 (7,0%)	33 (7,1%)	12 (5,1%)	78 (6,7%)
Монголоиды/представители восточной расы	8 (1,7%)	7 (1,5%)	3 (1,3%)	18 (1,5%)
Другие	11 (2,3%)	6 (1,3%)	3 (1,3%)	20 (1,7%)
Этническая принадлежность [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
Латиноамериканцы	85 (18,1%)	87 (18,6%)	51 (21,8%)	223 (19,1%)
Нелатиноамериканцы	384 (81,9%)	380 (81,4%)	183 (78,2%)	947 (80,9%)
HbA1c (%) в момент визита 1 (неделя -6)				
Число	469	467	233	1169
Среднее значение (SD)	8,17 (0,70)	8,20 (0,68)	8,28 (0,70)	8,20 (0,69)
Медианное значение	8,10	8,10	8,20	8,10
Минимум : максимум	6,8 : 10,4	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0	6,8 : 10,4
HbA1c (%) в момент визита 4 (неделя -1)				
Число	469	467	234	1170
Среднее значение (SD)	8,11 (0,67)	8,13 (0,65)	8,16 (0,69)	8,13 (0,67)
Медианное значение	8,10	8,00	8,10	8,10
Минимум : максимум	7,0 : 9,8	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0
Страты рандомизации по HbA1c (%) в момент визита 4 (неделя -1) [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
< 8	207 (44,1%)	207 (44,3%)	103 (44,0%)	517 (44,2%)
≥ 8	262 (55,9%)	260 (55,7%)	131 (56,0%)	653 (55,8%)
Страты рандомизации в отношении применения второго OAD на момент скрининга [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
Да	291 (62,0%)	288 (61,7%)	146 (62,4%)	725 (62,0%)
Нет	178 (38,0%)	179 (38,3%)	88 (37,6%)	445 (38,0%)
Исходный BMI (кг/м²)				
Число	469	467	234	1170
Среднее значение (SD)	31,64 (4,40)	31,66 (4,51)	31,99 (4,39)	31,72 (4,44)
Медианное значение	31,40	31,45	32,09	31,53
Минимум : максимум	18,9:40,1	21,0:41,5	20,2: 40,3	18,9:41,5
Категории по исходному BMI (кг/м²) [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
<30	174 (37,1%)	179 (38,3%)	75 (32,1%)	428 (36,6%)
≥30	295 (62,9%)	288 (61,7%)	159 (67,9%)	742 (63,4%)

BMI - индекс массы тела;

OAD - пероральное противодиабетическое лекарственное средство.

Таблица 4
Данные о заболеваниях и параметры пациентов на момент скрининга
или в начале исследования - рандомизированная популяция

	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=234)	Всего (N=1170)
Продолжительность диабета (лет)				
Число	469	467	234	1170
Среднее значение (SD)	8,89 (5,51)	8,66 (5,59)	8,89 (6,26)	8,80 (5,69)
Медианное значение	8,14	7,60	7,65	7,69
Минимум : максимум	1,0 : 34,2	1,0 : 39,7	1,0 : 44,5	1,0 : 44,5
Возраст возникновения диабета 2 типа (лет)				
Число	469	467	234	1170
Среднее значение (SD)	49,3 (9,8)	49,6 (8,8)	49,7 (9,1)	49,5 (9,3)
Медианное значение	50,0	50,0	50,0	50,0
Минимум : максимум	14 : 75	17 : 76	22 : 74	14 : 76
История гестационного диабета [n (%)]				
Число (женщины)	247	230	101	578
Да (женщины)	20 (8,1%)	12 (5,2%)	6 (5,9%)	38 (6,6%)
Нет (женщины)	227 (91,9%)	218 (94,8%)	95 (94,1%)	540 (93,4%)
Продолжительность лечения метформинном (лет)				
Число	466	466	232	1164
Среднее значение (SD)	6,42 (4,85)	6,46 (4,70)	6,12 (4,45)	6,38 (4,71)
Медианное значение	5,25	5,45	5,45	5,37
Минимум : максимум	0,3 : 34,2	0,3 : 26,4	0,2 : 24,7	0,2 : 34,2
Суточная доза метформина в начальный момент времени (мг)				
Число	469	467	234	1170
Среднее значение (SD)	2246,1 (456,8)	2244,7 (444,7)	2267,3 (427,4)	2249,8 (445,9)
Медианное значение	2000,0	2000,0	2000,0	2000,0
Минимум : максимум	1000 : 3000	1000 : 3000	1000 : 3000	1000 : 3000
Категории для суточной дозы метформина в начальный момент времени (мг) [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
< 1500	3 (0,6%)	4 (0,9%)	1 (0,4%)	8 (0,7%)
≥ 1500 < 2500	283 (60,3%)	285 (61,0%)	139 (59,4%)	707 (60,4%)
≥ 2500 < 3000	98 (20,9%)	98 (21,0%)	55 (23,5%)	251 (21,5%)
≥ 3000	85 (18,1%)	80 (17,1%)	39 (16,7%)	204 (17,4%)
Применение второго OAD на момент скрининга по классу [n (%)]				
Число (да)	274 (58,4%)	270 (57,8%)	133 (56,8%)	677 (57,9%)
Сульфонилмочевина	259 (55,2%)	249 (53,3%)	123 (52,6%)	631 (53,9%)
Глинид	3 (0,6%)	10 (2,1%)	5 (2,1%)	18 (1,5%)
Ингибитор SGLT-2	2 (0,4%)	2 (0,4%)	0	4 (0,3%)
Ингибитор DPP-4	12 (2,6%)	11 (2,4%)	5 (2,1%)	28 (2,4%)
Продолжительность лечения вторым OAD (лет)				
Число	274	269	133	676
Среднее значение (SD)	3,98 (4,07)	4,61 (4,67)	3,94 (3,54)	4,22 (4,23)
Медианное значение	2,59	3,26	2,49	2,82
Минимум : максимум	0,3 : 21,3	0,3 : 25,4	0,3 : 16,0	0,3 : 25,4
Предшествующее применение агониста рецептора GLP-1 [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
Да	15 (3,2%)	21 (4,5%)	10 (4,3%)	46 (3,9%)
Нет	454 (96,8%)	446 (95,5%)	224 (95,7%)	1124 (96,1%)
Предшествующее применение инсулина [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
Да	11 (2,3%)	14 (3,0%)	4 (1,7%)	29 (2,5%)
Нет	458 (97,7%)	453 (97,0%)	230 (98,3%)	1141 (97,5%)

Диабетическая ретинопатия [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
Да	44 (9,4%)	27 (5,8%)	26 (11,1%)	97 (8,3%)
Произведена фотокоагуляция: Да	4 (0,9%)	2 (0,4%)	0	6 (0,5%)
Произведена фотокоагуляция: Нет	39 (8,3%)	25 (5,4%)	23 (9,8%)	87 (7,4%)
Произведена фотокоагуляция: Неизвестно	1 (0,2%)	0	3 (1,3%)	4 (0,3%)
Произведено удаление стекловидного тела в связи с диабетической ретинопатией: Да	0	0	0	0
Произведено удаление стекловидного тела в связи с диабетической ретинопатией: Нет	42 (9,0%)	27 (5,8%)	22 (9,4%)	91 (7,8%)
Произведено удаление стекловидного тела в связи с диабетической ретинопатией: Неизвестно	2 (0,4%)	0	4 (1,7%)	6 (0,5%)
Нет	416 (88,7%)	429 (91,9%)	199 (85,0%)	1044 (89,2%)
Неизвестно	9 (1,9%)	11 (2,4%)	9 (3,8%)	29 (2,5%)
Диабетическая сенсорная или моторная нейропатия [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
Да	111 (23,7%)	98 (21,0%)	51 (21,8%)	260 (22,2%)
Нет	347 (74,0%)	360 (77,1%)	180 (76,9%)	887 (75,8%)
Неизвестно	11 (2,3%)	9 (1,9%)	3 (1,3%)	23 (2,0%)
Диабетическая автономная нейропатия [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
Да	5 (1,1%)	5 (1,1%)	3 (1,3%)	13 (1,1%)
Нет	450 (95,9%)	453 (97,0%)	224 (95,7%)	1127 (96,3%)
Неизвестно	14 (3,0%)	9 (1,9%)	7 (3,0%)	30 (2,6%)
Диабетическая нефропатия [n (%)]				
Число	469	467	234	1170
Да	33 (7,0%)	13 (2,8%)	8 (3,4%)	54 (4,6%)
Почечная недостаточность (установленная GFR по MDRD ниже 60 мл/мин)	2 (0,4%)	0	1 (0,4%)	3 (0,3%)
Микроальбуминурия (от 30 мкг на мг до 299 мкг на мг креатинина)	23 (4,9%)	8 (1,7%)	7 (3,0%)	38 (3,2%)
Явная протеинурия (равная или выше 300 мкг на мг креатинина)	7 (1,5%)	5 (1,1%)	0	12 (1,0%)
Нет	424 (90,4%)	445 (95,3%)	218 (93,2%)	1087 (92,9%)
Неизвестно	12 (2,6%)	9 (1,9%)	8 (3,4%)	29 (2,5%)
Соотношение альбумин/креатинин в начальный момент времени (мкг/мг) [n (%)]				
Число	466	466	234	1166
<30 (норма)	365 (78,3%)	380 (81,5%)	187 (79,9%)	932 (79,9%)
≥30-<300 (микроальбуминурия)	89 (19,1%)	74 (15,9%)	41 (17,5%)	204 (17,5%)
≥300 (микроальбуминурия)	12 (2,6%)	12 (2,6%)	6 (2,6%)	30 (2,6%)
Клиренс креатинина на момент скрининга (мл/мин.)				
Число	465	464	232	1161
Среднее значение (SD)	116,02 (34,99)	115,10 (36,25)	116,50 (33,12)	115,75 (35,12)
Медианное значение	109,93	107,86	114,02	110,42
Минимум : максимум	51,8 : 263,9	49,3 : 255,0	46,6 : 239,0	46,6 : 263,9
Категории клиренса креатинина (мл/мин.) на момент скрининга [n (%)]				
Число	465	464	232	1161
<15 (терминальная стадия заболевания почек)	0	0	0	0
≥15 -<30 (сильное снижение GFR)	0	0	0	0
≥30 -<60 (умеренное снижение GFR)	4 (0,9%)	3 (0,6%)	3 (1,3%)	10 (0,9%)
≥60 -<90 (слабое снижение GFR)	117 (25,2%)	128 (27,6%)	44 (19,0%)	289 (24,9%)
≥90 (норма)	344 (74,0%)	333 (71,8%)	185 (79,7%)	862 (74,2%)

OAD - пероральное противодиабетическое лекарственное средство;

SGLT-2 - натрий-глюкозный котранспортер 2 типа;

DPP-4 - дипептидилпептидаза 4;

GLP-1 - глюкагонподобный пептид- 1;

GFR - скорость клубочковой фильтрации.

Значение клиренса креатинина получают с применением уравнения Кокрофта-Голта.

3.1.4. Дозировка и продолжительность введения исследуемого лекарственного препарата.

Таблица 5

Воздействие ИМР - популяция для оценки безопасности

	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=233)
Суммарная продолжительность воздействия лечения (пациенто-лет)	261,5	261,2	124,6
Продолжительность исследуемого вида лечения (дни)			
Число	468	467	232
Среднее значение (SD)	204,1 (33,9)	204,3 (32,5)	196,1 (48,2)
Медианное значение	211,0	211,0	211,0
Минимум : максимум	2 : 252	1 : 249	6 : 224
Продолжительность исследуемого вида лечения по категориям [n (%)]			
Длительность не указана	1 (0,2%)	0	1 (0,4%)
1-14 дней	3 (0,6%)	4 (0,9%)	4 (1,7%)
15-28 дней	3 (0,6%)	5 (1,1%)	3 (1,3%)
29-56 дней	6 (1,3%)	2 (0,4%)	7 (3,0%)
57-84 дней	3 (0,6%)	2 (0,4%)	3 (1,3%)
85-126 дней	6 (1,3%)	5 (1,1%)	4 (1,7%)
127-168 дней	6 (1,3%)	4 (0,9%)	2 (0,9%)
169-210 дней	113 (24,1%)	200 (42,8%)	66 (28,3%)
>210 дней	328 (69,9%)	245 (52,5%)	143 (61,4%)

Соотношение альбумин/креатинин представлено в мкг/мг, что эквивалентно мг/г, а коэффициент преобразования в стандартную международную единицу, мг/ммоль, составляет 0,1130.

	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=233)
Суммарная продолжительность исследуемого вида лечения по категориям [n (%)]			
Длительность не указана	1 (0,2%)	0	1 (0,4%)
≥1 день	468 (99,8%)	467 (100%)	232 (99,6%)
≥15 дней	465 (99,1%)	463 (99,1%)	228 (97,9%)
≥29 дней	462 (98,5%)	458 (98,1%)	225 (96,6%)
≥57 дней	456 (97,2%)	456 (97,6%)	218 (93,6%)
≥85 дней	453 (96,6%)	454 (97,2%)	215 (92,3%)
≥127 дней	447 (95,3%)	449 (96,1%)	211 (90,6%)
≥169 дней	441 (94,0%)	445 (95,3%)	209 (89,7%)
≥211 дней	328 (69,9%)	245 (52,5%)	143 (61,4%)

ИМР - исследуемый лекарственный препарат.

Продолжительность воздействия=(дата последней инъекции ИМР в открытом режиме - дата первой инъекции ИМР в открытом режиме)+1.

Примечание: считалось, что пациенты находились в группе лечения, в которую они фактически были определены при рандомизации.

Таблица 6

Количество (%) пациентов по конечной дозе инсулина в конце лечения в открытом режиме - популяция для оценки безопасности

Конечная доза инсулина	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин гларгин (N=467)
<20 ЕД	59 (12,6%)	43 (9,2%)
От ≥20 ЕД до <30 ЕД	76 (16,2%)	96 (20,6%)
От ≥30 ЕД до ≤40 ЕД	126 (26,9%)	117 (25,1%)
От >40 ЕД до ≤60 ЕД	208 (44,3%)	209 (44,8%)
>60 ЕД	0	2 (0,4%)
=60 ЕД	73 (15,6%)	94 (20,1%)

Таблица 7

Количество (%) пациентов, которых лечили комбинацией с постоянным соотношением по конечной дозе ликсисенатида в конце лечения в открытом режиме - популяция для оценки безопасности

Конечная доза ликсисенатида		Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	
<10 мкг		59 (12,6%)	
от ≥10 мкг до <15 мкг		131 (27,9%)	
от ≥15 мкг до ≤20 мкг		275 (58,6%)	
>20 мкг		2 (0,4%)	
Шприц-ручка А ^a			
<10 мкг		59 (12,6%)	
от ≥10 мкг до <15 мкг		75 (16,0%)	
от ≥15 мкг до ≤20 мкг		104 (22,2%)	
>20 мкг		2 (0,4%)	
Шприц-ручка В ^b			
от ≥10 мкг до <15 мкг		56 (11,9%)	
Конечная доза инсулина		Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин гларгин (N=467)
<20 ЕД		59 (12,6%)	43 (9,2%)
Шприц-ручка А ^a			
<20 ЕД		59 (12,6%)	
От ≥20 ЕД до <30 ЕД		75 (16,0%)	
От ≥30 ЕД до ≤40 ЕД		104 (22,2%)	
От >40 ЕД до ≤60 ЕД		2 (0,4%)	
>60 ЕД		0	
Шприц-ручка В ^b			
<20 ЕД		0	
От ≥20 ЕД до <30 ЕД		0	
От ≥30 ЕД до ≤40 ЕД		21 (4,5%)	
От >40 ЕД до ≤60 ЕД		206 (43,9%)	
>60 ЕД		0	

^a - 2 ЕД/1 мкг постоянное соотношение инсулин гларгин/ликсисенатид, предназначенных для введения с суточными дозами от 10 до 40 ЕД (от 10 ЕД/5 мкг до 40 ЕД/20 мкг);

^b - 3 ЕД/1 мкг постоянное соотношение инсулин гларгин/ликсисенатид, предназначенных для введения с суточными дозами от 41 до 60 ЕД (от 41 ЕД/14 мкг до 60 ЕД/20 мкг).

Примечание: процентные значения рассчитаны с использованием числа пациентов из популяции для оценки безопасности в знаменателе.

3.2.1. Первичная конечная точка эффективности.

Таблица 9

Изменение среднего значения HbA1c (%) от начального момента времени до недели 30 с использованием процедуры MMRM - популяция mITT (фиг. 1 и 2)

HbA1c (%)	Комбинация с постоянным соотношением (N=468)	Инсулин гларгин (N=466)	Ликсисенатид (N=233)
Начальный момент времени			
Число	467	464	233
Среднее значение (SD)	8,08 (0,71)	8,08 (0,69)	8,13 (0,72)
Медианное значение	8,00	8,00	8,00
Минимум : максимум	4,5 : 10,2	5,9 : 10,4	6,7 : 10,3
Неделя 30			
Число	443	446	221
Среднее значение (SD)	6,50 (0,75)	6,81 (0,76)	7,31 (0,87)
Медианное значение	6,30	6,70	7,20
Минимум : максимум	4,9 : 9,6	4,6 : 10,7	5,2 : 11,0
Изменение от начального момента времени до недели 30			
Число	467	464	233
Среднее значение, полученное методом LS (SE) ^a	-1,63 (0,038)	-1,34 (0,039)	-0,85 (0,052)
Конечная доза ликсисенатида		Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	
<10 мкг		59 (12,6%)	
от ≥15 мкг до ≤20 мкг		171 (36,5%)	

^a - 2 ЕД/1 мкг постоянное соотношение инсулин гларгин/ликсисенатид, предназначенных для введения с суточными дозами от 10 до 40 ЕД (от 10 ЕД/5 мкг до 40 ЕД/20 мкг);

^b - 3 ЕД/1 мкг постоянное соотношение инсулин гларгин/ликсисенатид, предназначенных для введения с суточными дозами от 41 до 60 ЕД (от 41 ЕД/14 мкг до 60 ЕД/20 мкг).

Примечание: процентные значения рассчитаны с использованием числа пациентов из популяции для оценки безопасности в знаменателе.

Таблица 8

Количество (%) пациентов по конечной дозе ликсисенатида в конце лечения в открытом режиме - популяция для оценки безопасности

Конечная доза ликсисенатида	Ликсисенатид (N=233)
10 мкг	26 (11,2%)
20 мкг	207 (88,8%)

Примечание: процентные значения рассчитаны с использованием числа пациентов из популяции для оценки безопасности в знаменателе.

3.2. Эффективность.

Таблица 10

Количество (%) пациентов со значением HbA1c $\leq 6,5\%$ или $< 7,0\%$ на неделе 30 - популяция mITT

HbA1c (%)	Комбинация с постоянным соотношением (N=468)	Инсулин Гларгин (N=466)	Ликсисенатид (N=233)
Число	468	466	233
$\leq 6,5\%$	261 (55,8%)	184 (39,5%)	45 (19,3%)
Пропорциональная разница (95% CI) по сравнению с инсулином гларгином ^a	16,35% (от 10,13% до 22,58%)	-	-
Пропорциональная разница (95% CI) по сравнению с ликсисенатидом ^a	36,38% (от 29,81% до 42,95%)	-	-
$< 7\%$	345 (73,7%)	277 (59,4%)	77 (33,0%)
Пропорциональная разница (95% CI) по сравнению с инсулином гларгином ^a	14,31% (от 8,37% до 20,25%)	-	-
Пропорциональная разница (95% CI) по сравнению с ликсисенатидом ^a	40,61% (от 33,63% до 47,59%)	-	-

^a - средневзвешенное значение пропорциональной разницы между группами лечения (комбинации с постоянным соотношением, инсулина гларгина, ликсисенатида) из каждой страны (страны рандомизации по HbA1c [$< 8,0$, $\geq 8,0\%$] в момент визита 4 (неделя-1), странами рандомизации в отношении применения второго OAD на момент скрининге [да, нет]) с использованием значений по методу Кокран-Мантель-Хензель (CMH).

Пропорциональная разница=разница в пропорциях пациентов, достигающих значения HbA1c $\leq 6,5\%$, или $< 7\%$. Использовали все измерения на неделе 30, включая те, что получены после прекращения приема МР или введения неотложной терапии. Если никакого анализа не доступно на неделе 30 совсем, то пациентов лечили как нереспондеров.

HbA1c (%)	Комбинация с постоянным соотношением (N=468)	Инсулин гларгин (N=466)	Ликсисенатид (N=233)
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с инсулином гларгином ^a	-0,29 (0,048)	-	-
95% CI	(от -0,384 до -0,194)	-	-
p-значение	$< 0,0001$	-	-
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с ликсисенатидом ^a	-0,78 (0,059)	-	-
95% CI	(от -0,898 до -0,665)	-	-
p-значение	$< 0,0001$	-	-

^a - модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с группами лечения (комбинации с постоянным соотношением инсулина гларгина в отдельности, ликсисенатида в отдельности), странами рандомизации по HbA1c ($< 8,0$, $\geq 8,0\%$) в момент визита 4 (неделя -1), странами рандомизации по применению второго OAD на момент скрининга (да, нет), в момент визита (недели 8, 12, 24 и 30), взаимодействием лечение-визит и страной в качестве фиксированных эффектов, и взаимодействием значение HbA1c в начальный момент времени-визит в качестве ковариаты. Страны с числом пациентов менее 5 группировали со страной с наименьшим числом пациентов, которое равняется 5 или более. Анализ включал все запланированные измерения, полученные в ходе исследования, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения неотложной терапии. Исключены все пациенты, для которых имеются измерения в начальный момент времени и после начального момента времени.

3.2.2. Другие ключевые конечные точки эффективности.

Таблица 11

Изменение среднего значения в отношении отклонений уровня глюкозы в плазме крови через 2 ч (ммоль/л) в ходе стандартизированного пробного приема пищи от начального момента времени до недели 30 с применением ANCOVA - популяция mITT

Отклонения уровня глюкозы в плазме крови через 2 часа (ммоль/л)	Комбинация с постоянным соотношением (N=468)	Инсулин гларгин (N=466)	Ликсисенатид (N=233)
Начальный момент времени			
Число	428	425	192
Среднее значение (SD)	5,31 (2,86)	5,02 (2,96)	5,07 (2,54)
Медианное значение	5,20	4,90	5,00
Минимум : максимум	-4,3 : 14,2	-4,7 : 14,5	-3,2 : 12,2
Неделя 30 (LOCF)			
Число	428	425	192
Среднее значение (SD)	2,81 (2,84)	4,80 (2,90)	1,70 (3,23)
Медианное значение	2,80	4,70	1,05
Минимум : максимум	-4,3 : 12,3	-5,5 : 14,4	-5,0 : 10,2
Изменение от начального момента времени до недели 30 (LOCF)			
Число	428	425	192
Среднее значение (SD)	-2,49 (3,37)	-0,22 (2,86)	-3,37 (3,41)
Медианное значение	-2,40	-0,10	-3,45
Минимум : максимум	-12,2 : 10,1	-13,1 : 7,9	-12,4 : 4,8
Среднее значение, полученное методом LS (SE) ^a	-2,31 (0,154)	-0,18 (0,157)	-3,23 (0,216)
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с инсулином гларгином^a			
95% CI	(от -2,498 до -1,770)	-	-
p-значение	<0,0001	-	-
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с ликсисенатидом^a			
95% CI	(от 0,448 до 1,377)	-	-

LOCF - перенос данных последнего наблюдения;

^a - модель ковариационного анализа (ANCOVA) с группами лечения (комбинации с постоянным соотношением, инсулина ликсисенатида), стратами рандомизации по HbA1c (<8,0%, ≥8,0%) в момент визита 4 (неделя -1), стратами рандомизации в отношении применения второго OAD на момент скрининга (да, нет), и страной в качестве факторов фиксированных эффектов и значения в начальный момент времени в отношении отклонений уровня глюкозы в плазме крови через 2 ч в качестве ковариаты. Страны с числом пациентов менее 5 группировали со страной с наименьшим числом пациентов, которое равняется 5 или более. Анализ включал измерения, собранные в ходе исследования, в том числе полученные после окончательного прекращения введения неотложной терапии. Были включены пациенты, которым вводили IMP утром, в группе ликсисенатида, и все пациенты в группах комбинации с постоянным соотношением или инсулина гларгина как с измерениями в начальный момент времени, так и на неделе 30 (LOCF).

Таблица 12

Изменение среднего течения концентрации глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи (ммоль/л) в ходе стандартизированного пробного приема пищи от начального момента времени к неделе 30 с применением ANCOVA - популяция mITT

Уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи (ммоль/л)	Комбинация с постоянным соотношением (N=468)	Инсулин гларгин (N=466)	Ликсисенатид (N=233)
Начальный момент времени			
Число	430	430	196
Среднее значение (SD)	15,19 (3,63)	14,61 (3,64)	14,72 (3,32)
Медианное значение	15,20	14,50	14,70
Минимум : максимум	3,1 : 24,6	4,4 : 26,6	4,9 : 24,1
Неделя 30 (LOCF)			
Число	430	430	196
Среднее значение (SD)	9,15 (3,20)	11,35 (3,12)	9,99 (3,91)
Медианное значение	8,90	11,20	9,45
Минимум : максимум	2,8 : 24,0	3,3 : 19,9	4,0 : 25,8
Изменение от начального момента времени до 30 недели (LOCF)			
Число	430	430	196
Среднее значение (SD)	-6,04 (4,27)	-3,26 (3,54)	-4,73 (4,11)
Медианное значение	-6,00	-3,35	-5,05
Минимум : максимум	-18,1 : 6,7	-17,2 : 6,3	-13,8 : 8,4
Среднее значение, полученное методом LS (SE) ^a	-5,68 (0,176)	-3,31 (0,178)	-4,58 (0,245)
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с инсулином гларгином ^a	-2,38 (0,212)	-	-
95% CI	(от -2,794 до -1,963)	-	-
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с ликсисенатидом ^a	-1,10 (0,269)	-	-
95% CI	(от -1,627 до -0,573)	-	-

LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед.

^a - модель ковариационного анализа (ANCOVA) с группами лечения (комбинация с постоянным соотношением инсулина гларгина, ликсисенатида), стратами рандомизации по HbA1c (<8,0%, ≥80%) в момент визита 4 (неделя -1), стратами рандомизации в отношении применения второго OAD на момент скрининга (да, нет), и страной в качестве факторов фиксированных эффектов и значения в начальный момент времени в отношении уровня глюкозы в плазме крови через 2 ч в качестве ковариаты. Страны с числом пациентов менее 5 группировали со страной с наименьшим числом пациентов, которое равняется 5 или более. Анализ включал измерения, собранные в ходе исследования, в том числе полученные после окончательного прекращения использования IMP или введения неотложной терапии. Были включены пациенты, которым вводили IMP утром, в группе ликсисенатида, и все пациенты в группах комбинации с постоянным соотношением или инсулина гларгина как с измерениями в начальный момент времени, так и на неделе 30 (LOCF).

Таблица 13

Изменение среднего значения веса тела (кг) от начального момента времени до недели 30 с применением MMRM - популяция mITT (фиг. 3)

Вес тела (кг)	Комбинация с постоянным соотношением (N=468)	Инсулин гларгин (N=466)	Ликсисенатид (N=233)
Начальный момент времени			
Число	467	465	233
Среднее значение (SD)	89,44 (17,16)	89,75 (16,34)	90,79 (16,25)
Медианное значение	88,90	88,50	91,00
Минимум : максимум	46,7 : 147,0	47,4 : 137,3	54,3 : 144,0
Неделя 30			
Число	448	446	222
Среднее значение (SD)	89,16 (17,34)	90,68 (16,03)	88,57 (16,20)
Медианное значение	88,00	89,00	88,90
Минимум : максимум	45,2 : 145,5	51,2 : 143,6	53,5 : 152,3
Изменение от начального момента времени до 30 недели			
Число	467	465	233
Среднее значение, полученное методом LS (SE) ^a	-0,29 (0,182)	1,11 (0,183)	-2,30 (0,256)
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с инсулином гларгином ^a	-1,40 (0,250)	-	-
95% CI	(от -1,891 до -0,910)	-	-
p-значение	<0,0001	-	-
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с ликсисенатидом ^a	2,01 (0,307)	-	-
95% CI	(от 1,404 до 2,609)	-	-

^a - модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с группами лечения (комбинации с постоянным соотношением инсулина гларгина в отдельности, ликсисенатида в отдельности) (<8,0%, ≥80%) в момент визита 4 (неделя -1), стратами рандомизации в отношении применения второго OAD на момент скрининга (да, нет), запланированного визита, взаимодействием лечение-визит и страной в качестве фиксированных эффектов, а также взаимодействием значения веса тела в начальный момент времени-визит в качестве ковариаты. Страны с числом пациентов менее 5 группировали со страной с наименьшим числом пациентов, которое равняется 5 или более. Анализ включал все запланированные измерения, полученные в ходе исследования, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения неотложной терапии. Включены все пациенты, для которых имеются измерения в начальный момент времени и после начального момента времени.

Таблица 14

Изменение среднего значения уровня глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л) от начального момента времени до 30 недели с использованием процедуры MMRM - популяция mITT (фиг. 4 и 5)

Уровень глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л)	Комбинация с постоянным соотношением (N=468)	Инсулин гларгин (N=466)	Ликсисенатид (N=233)
Начальный момент времени			
Число	465	465	232
Среднее значение (SD)	9,88 (2,34)	9,75 (2,33)	9,79 (2,16)
Медианное значение	9,70	9,30	9,70
Минимум : максимум	4,3 : 17,8	4,7 : 21,5	5,5 : 19,4

Таблица 15

Изменение среднего значения в отношении среднего значения концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени (ммоль/л) от начального момента времени до недели 30 с использованием процедуры MMRM - популяция mITT (фиг. 6)

Среднее значение SMPG по 7 моментам времени (ммоль/л)	Комбинация с постоянным соотношением (N=468)	Инсулин гларгин (N=466)	Ликсисенатид (N=233)
Начальный момент времени			
Число	421	411	204
Среднее значение (SD)	10,47 (2,15)	10,31 (2,15)	10,41 (2,01)
Медианное значение	10,03	10,07	10,33
Минимум : максимум	5,2 : 16,8	5,8 : 18,3	6,0 : 17,2
Неделя 30			
Число	382	368	184
Среднее значение (SD)	7,09 (1,25)	7,75 (1,49)	8,54 (1,79)
Медианное значение	6,90	7,49	8,42
Минимум : максимум	4,9 : 13,6	5,0 : 15,5	5,4 : 18,1

Целья 30			
Число	436	438	216
Среднее значение (SD)	6,32 (1,47)	6,53 (1,76)	8,27 (2,24)
Медианное значение	6,00	6,20	8,00
Минимум : максимум	3,1 : 14,3	3,3 : 15,9	3,2 : 24,4
Изменение от начального момента времени до 30 недели			
Число	465	465	232
Среднее значение, полученное методом LS (SE) ^a	-3,46 (0,090)	-3,27 (0,091)	-1,50 (0,124)
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с инсулином гларгином ^a	-0,19 (0,117)	-	-
95% CI	(от -0,420 до 0,038)	-	-
p-значение	0,1017	-	-
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с ликсисенатидом ^a	-1,96 (0,144)	-	-
95% CI	(от -2,246 до -1,682)	-	-
p-значение	<0,0001	-	-

^a Модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с группами лечения (комбинации с постоянным соотношением, инсулина гларгина в отдельности, ликсисенатида в отдельности), стратами рандомизации по HbA1c (<8,0%, ≥8,0%) в момент визита 4 (неделя -1), стратами рандомизации в отношении применения второго OAD на момент скрининга (да, нет), запланированного визита, взаимодействием лечение-визит и страной в качестве фиксированных эффектов, а также взаимодействием значение в начальный момент времени в отношении уровня глюкозы в плазме крови натощак-визит в качестве ковариаты. Страны с числом пациентов менее 5 группировали со страной с наименьшим числом пациентов, которое равняется 5 или более. Анализ включал все запланированные измерения, полученные в ходе исследования, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения неотложной терапии. Включены все пациенты, для которых имеются измерения в начальный момент времени и после начального момента времени.

	Комбинации с постоянным соотношением (N=468)	Инсулин гларгин (N=466)	Ликсисенатид (N=233)
Среднее значение SMPG по 7 моментам времени (ммоль/л)			
Изменение от начального момента времени до 30 недели			
Число	421	411	204
Среднее значение, полученное методом LS (SE) ^a	-3,35 (0,081)	-2,66 (0,084)	-1,95 (0,111)
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с инсулином гларгином ^a	-0,69 (0,101)	-	-
95% CI	(от -0,892 до -0,495)	-	-
p-значение	<0,0001	-	-
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с ликсисенатидом ^a	-1,40 (0,124)	-	-
95% CI	(от -1,645 до -1,158)	-	-
p-значение	<0,0001	-	-

SMPG – концентрация глюкозы в плазме крови при самоконтроле.

^a Модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с группами лечения (комбинации с постоянным соотношением, инсулина гларгина в отдельности, ликсисенатида в отдельности), стратами рандомизации по HbA1c (<8,0%, ≥8,0%) в момент визита 4 (неделя-1), стратами рандомизации по в отношении применения второго OAD на момент скрининга (да, нет), запланированного визита, взаимодействием лечение-визит и страной в качестве фиксированных эффектов, а также взаимодействием среднее значение SMPG в начальный момент времени-визит в качестве ковариаты.

Страны с числом пациентов менее 5 группировали со страной с наименьшим числом пациентов, которое равняется 5 или более.

Анализ включал все запланированные измерения, полученные в ходе исследования, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения неотложной терапии.

Включены все пациенты, для которых имеются измерения в начальный момент времени и после начального момента времени.

Таблица 16
Количество (%) пациентов, достигающих уровня HbA1c <7,0% без прибавления веса тела на неделе 30 - популяция mITT

	Комбинация с постоянным соотношением (N=468)	Инсулин Гларгин (N=466)	Ликсисенатид (N=233)
HbA1c<7% без прибавления веса тела			
Число	468	466	233
Да	202 (43,2%)	117 (25,1%)	65 (27,9%)
Пропорциональная разница (95% CI) по гларгином ^a	18,08% (от 12,15% до 24,01%)	-	-
p-значение	<0,0001	-	-

Таблица 17

Количество (%) пациентов, достигающих уровня HbA1c <7,0% без прибавления веса тела на неделе 30 и без подтвержденной симптоматической гипогликемии (концентрация глюкозы в плазме крови ≤70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) на протяжении исследования - популяция mITT

HbA1c <7% без прибавления веса тела и без подтвержденной симптоматической гипогликемии	Комбинация с постоянным соотношением (N=468)	Инсулин Гларгин (N=466)	Ликсисенагид (N=233)
Число	468	466	233
/да	149 (31,8%)	88 (18,9%)	61 (26,2%)
Пропорциональная разница (95% CI) по сравнению с инсулином гларгином ^a	12,98% (от 7,50% до 18,45%)	-	-
p-значение	<0,0001	-	-
Пропорциональная разница (95% CI) по сравнению с ликсисенагидом ^a	5,61% (от -1,33% до 12,55%)	-	-

^a Средневзвешенное значение пропорциональной разницы между группами лечения (комбинация с постоянным соотношением, инсулина гларгина в отдельности, ликсисенагида в отдельности) из каждой страты (страты рандомизации по HbA1c [$<8,0$, $\geq 8,0\%$] в момент визита 4 (неделя -1), страты рандомизации в отношении применения второго OAD на момент скрининга (да, нет)) с использованием значений по методу Кокран-Мантель-Хензель (CMH). Документально подтвержденная симптоматическая гипогликемия представляет собой явление, при котором типичные симптомы гипогликемии сопровождаются измеренной концентрацией глюкозы в плазме крови, составляющей ≤70 мг/дл (3,9 ммоль/л).

Анализ включал все измерения HbA1c и веса тела на неделе 30, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения средства неотложной терапии. Пациентов лечили как нереспондеров если они не имели никаких оценок HbA1c и/или веса тела к неделе 30.

Расматривали все документально подтвержденную симптоматическую гипогликемию, которая произошла в 30-недельный период лечения в открытом режиме, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения средства неотложной терапии.

HbA1c <7% без прибавления веса тела	Комбинация с постоянным соотношением (N=468)	Инсулин гларгин (N=466)	Ликсисенагид (N=233)
Пропорциональная разница (95% CI) по сравнению с ликсисенагидом ^a	15,22% (от 8,05% до 22,39%)	-	-

^a Средневзвешенное значение пропорциональной разницы между группами лечения (комбинация с постоянным соотношением, инсулина гларгина в отдельности, ликсисенагида в отдельности) из каждой страты (страты рандомизации по HbA1c [$<8,0$, $\geq 8,0\%$] в момент визита 4 (неделя -1), страты рандомизации в отношении применения второго OAD на момент скрининга (да, нет)) с использованием значений по методу Кокран-Мантель-Хензель (CMH).

Анализ включал измерения HbA1c и веса тела на неделе 30, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения средства неотложной терапии.

Пациентов лечили как нереспондеров, если они не имели никаких оценок HbA1c и/или веса тела к неделе 30.

Таблица 18

Усредненная суточная доза инсулина гларгина (ЕД) на неделе 30 с использованием процедуры MMRM - популяция mITT (фиг. 7)

Усредненная суточная доза инсулина гларгина (ЕД)	Комбинация с постоянным соотношением (N=468)	Инсулин гларгин (N=466)
Неделя 30		
Число	438	440
Среднее значение (SD)	39,75 (14,87)	40,34 (14,85)
Медианное значение	40,00	40,00
Минимум : максимум	10,0 : 60,0	4,0 : 62,0
Неделя 30		
Число	467	463
Среднее значение, полученное методом LS (SE) ^a	39,77 (0,699)	40,46 (0,701)
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с инсулином гларгином ^a	-0,69 (0,990)	-
95% CI	(от -2,632 до 1,252)	-
p-значение	0,4857	-

^a Модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с группами лечения (комбинация с постоянным соотношением, инсулина гларгина), стратами рандомизации по HbA1c ($<8,0\%$, $\geq 8,0\%$) в момент визита 4 (неделя -1), стратами рандомизации в отношении применения второго OAD на момент скрининга (да, нет), запланированного визита, взаимодействием лечение-визит и страной в качестве фиксированных эффектов. Страты с числом пациентов менее 5 группировали со страной с наименьшим числом пациентов, которое равняется 5 или более.

Анализ включал запланированные измерения, полученные до даты последней инъекции ИМР, в том числе полученные после введения неотложной терапии.

Таблица 19
Обзор профиля нежелательных явлений: нежелательные явления, возникшие в ходе лечения - популяция для оценки безопасности

n (%)	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин Гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=233)
Пациенты с каким-либо ТЕАЕ	267 (56,9%)	227 (48,6%)	157 (67,4%)
Пациенты с каким-либо серьезным ТЕАЕ	18 (3,8%)	19 (4,1%)	9 (3,9%)
Пациенты с каким-либо ТЕАЕ, приведшим к окончательному прекращению лечения	12 (2,6%)	9 (1,9%)	21 (9,0%)
Пациенты с каким-либо ТЕАЕ, приведшим к смерти	2 (0,4%)	3 (0,6%)	1 (0,4%)

ТЕАЕ: нежелательное явление, возникшее в ходе лечения.

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

Таблица 20
Количество (%) пациентов, у которых наблюдалось (наблюдалось) ТЕАЕ (РТ \geq 3% в любой из групп лечения), представленные по главному SOC и РТ - популяция для оценки безопасности

Главный системно-органный класс Предпочтительный термин n (%)	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин Гларгин (N=467)	ликсисенатид (N=233)
Любое ТЕАЕ	267 (56,9%)	227 (48,6%)	157 (67,4%)

3.3. Оценка безопасности.

Явления симптоматической гипогликемии документально подтверждали в специальной форме для явлений гипогликемия, а не на странице АЕ CRF, и, таким образом, они не были включены в обобщения ТЕАЕ. Их обобщали отдельно от ТЕАЕ.

Главный системно-органный класс Предпочтительный термин n (%)	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин Гларгин (N=467)	ликсисенатид (N=233)
Любое ТЕАЕ	267 (56,9%)	227 (48,6%)	157 (67,4%)
Инфекции и инвазии	130 (27,7%)	126 (27,0%)	60 (25,8%)
Грипп	15 (3,2%)	11 (2,4%)	4 (1,7%)
Назофарингит	26 (5,5%)	25 (5,4%)	15 (6,4%)
Инфекция верхних дыхательных путей	33 (7,0%)	23 (4,9%)	12 (5,2%)
Нарушения со стороны нервной системы	50 (10,7%)	30 (6,4%)	31 (13,3%)
Головокружение	16 (3,4%)	7 (1,5%)	7 (3,0%)
Головная боль	24 (5,1%)	15 (3,2%)	18 (7,7%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	102 (21,7%)	59 (12,6%)	86 (36,9%)
Диарея	42 (9,0%)	20 (4,3%)	21 (9,0%)
Тошнота	45 (9,6%)	17 (3,6%)	56 (24,0%)
Рвота	15 (3,2%)	7 (1,5%)	15 (6,4%)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	51 (10,9%)	41 (8,8%)	29 (12,4%)
Боль в спине	16 (3,4%)	10 (2,1%)	8 (3,4%)

ТЕАЕ - возникшее после начала лечения нежелательное явление, SOC - системно-органный класс,

РТ - предпочтительный термин.

MedDRA 18.0.

n (%) - количество и процентная доля пациентов по меньшей мере с одним ТЕАЕ.

Примечание: в таблице явления отсортированы по порядку SOC, согласованному на международном уровне, и алфавитному порядку РТ.

Представлено только SOC по меньшей мере при одном РТ \geq 3% по меньшей мере в одной группе.

3.3.1. Случаи смерти, серьезные нежелательные явления, возникшие в ходе лечения.

Шесть пациентов испытывали по меньшей мере 1 ТЕАЕ, приведшее к смерти:

2 из группы комбинация с постоянным соотношением, 3 из группы инсулина гларгина и 1 из группы ликсисенатида (табл. 21).

Ни одно из явлений со смертельным исходом исследователь не посчитал связанным с приемом IMP.

Группа комбинации с постоянным соотношением:

64-летний пациент-мужчина умер от метастатического рака легкого.

72-летний пациент-мужчина умер от застойной недостаточности кровообращения.

Группа инсулина гларгина:

55-летний пациент-мужчина умер от острого инфаркта миокарда и острого отека легких.

62-летний пациент-мужчина умер от острой сердечной недостаточности.

60-летний пациент-мужчина умер через приблизительно 3 месяцев после периода лечения из-за ухудшения недифференцированного кератинизированного плоскоклеточного рака в ротовой полости

(диагностированного в ходе периода "получения лечения").

Группа ликсисенатида.

63 летняя пациентка-женщина, как сообщалось, была найдена мертвой в своей постели вследствие неизвестных причин через 208 дней после приема первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Вскрытие не проводилось.

Никакой иной информации предоставлено не было.

Данный случай был признан САС как смерть по причине CV патологии.

Таблица 21

Количество (%) пациентов, у которых наблюдалось (наблюдались) ТЕАЕ, приведшие к смерти по главному SOC и PT - популяция для оценки безопасности

Главный системно-органный класс Предпочтительный термин [n (%)]	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин Гларгин (N=467)	ликсисенатид (N=233)
Любое ТЕАЕ, приведшее к смерти	2 (0,4%)	3 (0,6%)	1 (0,4%)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Метастатический рак легких	1 (0,2%)	0	0
Плоскоклеточный рак полости рта	0	1 (0,2%)	0
Нарушения со стороны сердца	1 (0,2%)	2 (0,4%)	0
Острый инфаркт миокарда	0	1 (0,2%)	0
Острая сердечная недостаточность	0	1 (0,2%)	0
Застойная сердечная недостаточность	1 (0,2%)	0	0
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	0	1 (0,2%)	0
Острый отек легких	0	1 (0,2%)	0
Общие нарушения и осложнения в месте введения дозы	0	0	1 (0,4%)
Летальный исход	0	0	1 (0,4%)

ТЕАЕ - возникшее после начала лечения нежелательное явление, SOC - системно-органный класс, PT - предпочтительный термин.

MedDRA 18.0.

n (%) - количество и процентная доля пациентов по меньшей мере с одним ТЕАЕ, приведшим к смерти.

Примечание: в таблице явления отсортированы по порядку SOC, согласованному на международном уровне, и алфавитному порядку PT.

Таблица 22

Количество (%) пациентов, у которых наблюдались серьезные ТЕАЕ, представленные по главному SOC и PT - популяция для оценки безопасности

Главный системно-органный класс Предпочтительный термин [n (%)]	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин Гларгин (N=467)	ликсисенатид (N=233)
Любое серьезное ТЕАЕ	18 (3,8%)	19 (4,1%)	9 (3,9%)
Инфекции и инвазии	4 (0,9%)	2 (0,4%)	2 (0,9%)
Бронхит	0	1 (0,2%)	0
Рожистое воспаление	1 (0,2%)	0	1 (0,4%)
Инфекция с лихорадкой	1 (0,2%)	0	0

Любое серьезное ТГЭАЕ	18 (3,8%)	19 (4,1%)	9 (3,9%)
Стафилококковый менингит	0	0	1 (0,4%)
Пневмония	0	1 (0,2%)	0
Острый пиелонефрит	0	1 (0,2%)	0
Инфекция мочевыводящих путей	2 (0,4%)	0	0
Уросепсис	0	1 (0,2%)	0
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	2 (0,4%)	4 (0,9%)	1 (0,4%)
Метастатический рак легких	1 (0,2%)	0	0
Злокачественные новообразования легких	0	0	1 (0,4%)
Метагасты в печени	0	0	1 (0,4%)
Карцинома поджелудочной железы	0	1 (0,2%)	0
Резидивирующий рак предстательной железы	0	1 (0,2%)	0
Плоскоклеточный рак кожи	1 (0,2%)	0	0
Плоскоклеточный рак полости рта	0	1 (0,2%)	0
Аденома щитовидной железы	0	1 (0,2%)	0
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем	0	1 (0,2%)	0
Панцитопения	0	1 (0,2%)	0
Нарушения со стороны иммунной системы	0	0	1 (0,4%)
Анафилактическая реакция	0	0	1 (0,4%)
Нарушения со стороны обмена веществ и усвоения питательных веществ	0	0	2 (0,9%)
Сахарный диабет без адекватного контроля	0	0	1 (0,4%)
Метаболический ацидоз	0	0	1 (0,4%)
Нарушения со стороны нервной системы	1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,9%)
Лакунарный инфаркт	0	1 (0,2%)	0
Радикулпатия	0	0	1 (0,4%)
Транзиторная ишемическая атака	1 (0,2%)	0	1 (0,4%)
Нарушения со стороны сердца	2 (0,4%)	6 (1,3%)	0
Острый инфаркт миокарда	0	1 (0,2%)	0
Острая сердечная недостаточность	0	1 (0,2%)	0
Хроническая сердечная недостаточность	0	1 (0,2%)	0
Застойная сердечная недостаточность	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Коронарная болезнь сердца	0	1 (0,2%)	0
Инфаркт миокарда	0	1 (0,2%)	0
Учащенное сердцебиение	1 (0,2%)	0	0

Любое серьезное ТЕАЕ	18 (3,8%)	19 (4,1%)	9 (3,9%)
Нарушения со стороны сосудов	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Гипертензия	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	0	3 (0,6%)	1 (0,4%)
Острый отек легких	0	1 (0,2%)	0
Хроническое обструктивное заболевание легких	0	1 (0,2%)	0
Одышка	0	1 (0,2%)	0
Дыхательная недостаточность	0	0	1 (0,4%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	1 (0,2%)	0	0
Эзофагит	1 (0,2%)	0	0
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	1 (0,2%)	0	0
Хронический холецистит	1 (0,2%)	0	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	2 (0,4%)	0	0
Ангионевротический отек	1 (0,2%)	0	0
Крапивница	1 (0,2%)	0	0
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	0	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Реберный хондрит	0	1 (0,2%)	0
Остеоартрит позвоночника	0	0	1 (0,4%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	1 (0,2%)	2 (0,4%)	1 (0,4%)
Острое повреждение почек	0	0	1 (0,4%)
Опущение мочевого пузыря	0	1 (0,2%)	0
Мочевые конкременты	0	1 (0,2%)	0
Гидронефроз	0	1 (0,2%)	0
Почечная колика	1 (0,2%)	0	0
Нарушения со стороны половой системы и молочной железы	3 (0,6%)	0	0
Приобретенный фимоз	1 (0,2%)	0	0
Цервикальная дисплазия	1 (0,2%)	0	0
Метроррагия	1 (0,2%)	0	0
Общие нарушения и осложнения в месте введения дозы	0	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Летальный исход	0	0	1 (0,4%)
Некардиальная боль в груди	0	1 (0,2%)	0
Исследования	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Патология сегмента ST и зубца T на	1 (0,2%)	0	0

3.3.2. Нежелательные явления, приведшие к прекращению участия

Таблица 23

Количество (%) пациентов, у которых наблюдалось (наблюдались) ТЕАЕ, которые приводили к окончательному прекращению лечения, указанное в зависимости от главного SOC и PT - популяция для оценки безопасности

Главный системно-органный класс Предпочтительный термин [n (%)]	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин	
		Гларгин (N=467)	Ликсисена гил (N=233)
Любые ТЕАЕ, приведшие к окончательному прекращению лечения	12 (2,6%)	9 (1,9%)	21 (9,0%)
Инфекции и инвазии	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Бактериemia	0	0	1 (0,4%)
Бронхит	0	1 (0,2%)	0
Экстрадуральный абсцесс	0	0	1 (0,4%)
Стафилококковый менингит	0	0	1 (0,4%)
Инфекция мочевыводящих путей	1 (0,2%)	0	0
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Метастатический рак легких	1 (0,2%)	0	0
Злокачественные новообразования легких	0	0	1 (0,4%)
Карцинома поджелудочной железы	0	1 (0,2%)	0
Нарушения со стороны иммунной системы	0	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Анафилактическая реакция	0	0	1 (0,4%)
Лекарственная гиперчувствительность	0	1 (0,2%)	0
Нарушения со стороны обмена вещества и усвоения питательных веществ	0	0	1 (0,4%)
Сниженный аппетит	0	0	1 (0,4%)
Любое серьезное ТЕАЕ	18 (3,8%)	19 (4,1%)	9 (3,9%)
Повышенный уровень липазы	0	1 (0,2%)	0
Травмы, отравления и осложнения процедур	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Раздробленный перелом	0	1 (0,2%)	0
Разрыв сухожилия	1 (0,2%)	0	0
Инттоксикация различными средствами	0	0	1 (0,4%)

ТЕАЕ - возникшее после начала лечения нежелательное явление, SOC - системно-органный класс, PT - предпочтительный термин; MedDRA 18.0;

n (%) - количество и процентная доля пациентов по меньшей мере с одним серьезным ТЕАЕ.

Примечание: в таблице явления отсортированы по порядку SOC, согласованному на международном уровне, и алфавитному порядку PT.

Главный системно-органный класс Предпочтительный термин [n (%)]	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин Гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=233)
Любые ТЕАЕ, приведшие к окончательному прекращению лечения	12 (2,6%)	9 (1,9%)	21 (9,0%)
Психические нарушения	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Депрессия	0	1 (0,2%)	0
Бессонница	1 (0,2%)	0	0
Нарушения со стороны нервной системы	0	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Диабетическая мононевропатия	0	0	1 (0,4%)
Головная боль	0	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Нарушения со стороны сердца	1 (0,2%)	3 (0,6%)	1 (0,4%)
Острый инфаркт миокарда	0	1 (0,2%)	0
Фибрилляция предсердий	0	0	1 (0,4%)
Острая сердечная недостаточность	0	1 (0,2%)	0
Застойная сердечная недостаточность	1 (0,2%)	0	0
Инфаркт миокарда	0	1 (0,2%)	0
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	0	2 (0,4%)	0
Острый отек легких	0	1 (0,2%)	0
Кашель	0	1 (0,2%)	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	4 (0,9%)	1 (0,2%)	12 (5,2%)
Вздутие живота	0	0	1 (0,4%)
Боль в области живота	0	0	1 (0,4%)
Колит	0	0	1 (0,4%)
Диарея	1 (0,2%)	0	2 (0,9%)
Расстройство желудка	0	1 (0,2%)	0
Эрозивный гастрит	0	0	1 (0,4%)
Тошнота	2 (0,4%)	0	6 (2,6%)
Рвота	2 (0,4%)	0	4 (1,7%)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	4 (0,9%)	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Сыпь	0	1 (0,2%)	0
Чувство жжения кожи	1 (0,2%)	0	0
Крапивница	3 (0,6%)	0	1 (0,4%)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	1 (0,2%)	0	0
Боль в спине	1 (0,2%)	0	0
Общие нарушения и осложнения в месте введения дозы	0	1 (0,2%)	2 (0,9%)
Летальный исход	0	0	1 (0,4%)
Любые ТЕАЕ, приведшие к окончательному	12 (2,6%)	9 (1,9%)	21 (9,0%)
Усталость	0	1 (0,2%)	0
Покраснение в месте инъекции	0	0	1 (0,4%)
Исследования	0	1 (0,2%)	2 (0,9%)
Повышенный уровень аланинаминотрансферазы	0	0	1 (0,4%)
Повышенный уровень креатинина в крови	0	0	1 (0,4%)
Повышенный уровень липазы	0	1 (0,2%)	0
Травмы, отравления и осложнения процедур	0	1 (0,2%)	0
Раздробленный перелом	0	1 (0,2%)	0

ТЕАЕ - возникшее после начала лечения нежелательное явление, SOC - системно-органный класс, PT - предпочтительный термин;

MedDRA 18.0;

n (%) - количество и процентная доля пациентов по меньшей мере с одним ТЕАЕ, приведшим к окончательному прекращению лечения.

Примечание: в таблице явления отсортированы по порядку SOC, согласованному на международном уровне, и алфавитному порядку PT.

Таблица 24

Количество (%) пациентов, у которых наблюдались реакции в участке инъекции на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

Источник явления Предпочтительный термин	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин Гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=233)
Любые реакции в месте инъекции	12 (2,6%)	8 (1,7%)	7 (3,0%)
PT, закодированные на основании сообщенных исследователем терминов	12 (2,6%)	8 (1,7%)	7 (3,0%)
Кровоподтек в месте инъекции	4 (0,9%)	4 (0,9%)	0
Боль в месте инъекции	2 (0,4%)	2 (0,4%)	3 (1,3%)
Местная реакция на инъекцию	2 (0,4%)	1 (0,2%)	2 (0,9%)
Дискомфорт в месте инъекции	1 (0,2%)	0	0
Раздражение в месте инъекции	1 (0,2%)	0	0
Бляшка в месте инъекции	1 (0,2%)	0	0
Папула в месте инъекции	1 (0,2%)	0	0
Сыпь в месте инъекции	1 (0,2%)	0	0
Покраснение в месте инъекции	0	0	2 (0,9%)
Кровоизлияние в месте инъекции	0	2 (0,4%)	0
Припухлость в месте инъекции	0	1 (0,2%)	0
Прилив жара в месте инъекции	0	1 (0,2%)	0
PT, закодированные на основании диагностических терминов согласно ARAC	2 (0,4%)	0	2 (0,9%)
Местная реакция на инъекцию	2 (0,4%)	0	2 (0,9%)

ARAC - Комитет по оценке аллергических реакций, PT - предпочтительный термин. Один случай эритемы в участке инъекции, о котором сообщалось в группе ликсисенатида, приводил к прекращению лечения. У 65-летней пациентки-женщины в участке инъекции ликсисенатида развивалась эритема (брюшная область и передние области бедер), сопровождающиеся местным отеком и зудом. В участке инъекции была диагностирована эритема умеренной интенсивности, и впоследствии пациентка окончательно прекращала прием IMP. Корректирующего лечения не предоставлялось, и состояние пациентки нормализовалось без осложнений. Исследователь рассматривал событие как связанное с IMP.

Таблица 25

Количество (%) пациентов с явлениями, признанными ARAC в качестве аллергических реакций на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

Зависимость с лечением в рамках исследования ARAC	Категории диагноза по ARAC	Закодированный термин MedDRA (PT) для диагноза ARAC	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин Гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=233)
Всего	Любая категория	Любое явление	6 (1,3%)	3 (0,6%)	2 (0,9%)
	Крапивница (круп)	Крапивница	3 (0,6%)	1 (0,2%)	1 (0,4%)
	Ангионевротический отек	Ангионевротический отек	3 (0,6%)	0	0
	Анафилактическая реакция	Анафилактическая реакция	0	0	1 (0,4%)
	Другая аллергическая реакция	Аллергический конъюнктивит	0	1 (0,2%)	0
Возможно связано с IMP	Любая категория	Любое явление	3 (0,6%)	0	2 (0,9%)
	Крапивница (круп)	Крапивница	3 (0,6%)	0	1 (0,4%)
	Анафилактическая реакция	Анафилактическая реакция	0	0	1 (0,4%)
Не связано с IMP	Любая категория	Любое явление	3 (0,6%)	3 (0,6%)	0
	Крапивница (круп)	Крапивница	0	1 (0,2%)	0
	Ангионевротический отек	Ангионевротический отек	3 (0,6%)	0	0
	Другая аллергическая реакция	Аллергический конъюнктивит	0	1 (0,2%)	0
		Аллергический ринит	0	2 (0,4%)	0

ARAC - Комитет по оценке аллергических реакций, IMP-исследуемый медицинский продукт.

Таблица 26

Количество (%) пациентов с явлениями, относящимися к поджелудочной железе, явно признанными PSAC на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин Гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=233)
Любое "да" в отношении панкреатита по PSAC	0	0	0
Острый панкреатит	0	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.

Примечание: период "получения лечения" определен как время от первой инъекции IMP вплоть до 3 дней после последней инъекции IMP, независимо от введения неотложной терапии.

Одно аллергическое явление, признанное ARAC как анафилактическая реакция, сообщалось для группы ликсисенатида, и оно произошло у 60-летней пациентки-женщины через 1 ч после введения IMP. У пациентки развился генерализованный зуд, кожная сыпь, отек рук и лица и свистящее дыхание. Ее доставили в отделение оказания неотложной помощи, и ее состояние нормализовалось после внутримышечного введения дексаметазона.

В группе инсулина гларгина сообщали об одном случае рака поджелудочной железы. У 75-летнего пациента-мужчины была диагностирована карцинома поджелудочной железы, и он окончательно прекратил применение инсулина гларгина. Через 2 месяца пациент умер от желудочно-кишечного кровотечения. У пациента в анамнезе имелась пептическая язва. Это смертельно-опасное явление рассматривалось исследователем как, возможно, не связанное с IMP. PSAC было вынесено решение, что данный случай является карциномой поджелудочной железы, не связанной с IMP.

Таблица 27

Количество (%) пациентов с явлениями, признанными САС как основные сердечно-сосудистые события, на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

n (%)	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин Гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=233)
Любое	2 (0,4%)	7 (1,5%)	2 (0,9%)
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	1 (0,2%)	2 (0,4%)	1 (0,4%)
Не смертельный инфаркт миокарда	0	0	0
Не смертельный инсульт	0	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Госпитализация из-за нестабильной стенокардии	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Госпитализация из-за сердечной недостаточности	0	2 (0,4%)	0
Процедура реваскуляризации коронарных сосудов	0	1 (0,2%)	0

САС - экспертный комитет по сердечно-сосудистым заболеваниям;

n (%) - количество и процентная доля пациентов с явлениями, признанными САС как основные сердечно-сосудистые события.

Таблица 29

Количество (%) пациентов с явлениями, сообщенными в форме АЕ для повышенного уровня ALT на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

Предпочтительный термин	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин Гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=233)
Любое	1 (0,2%)	2 (0,4%)	1 (0,4%)
Повышенные уровни аланинаминотрансферазы	1 (0,2%)	2 (0,4%)	1 (0,4%)

n (%) - количество и процентная доля пациентов с любыми случаями, зарегистрированными в форме АЕ, для повышенных уровней ALT вместе с дополнительной формой.

Таблица 30

Количество (%) пациентов с явлениями, сообщенными в опроснике явлений, связанных со шприц-ручкой, на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин Гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=233)
Любые явления, связанные с шприц-ручкой	25 (5,3%)	10 (2,1%)	9 (3,9%)
Связано с клиническим явлением	0	0	0
Не связано с клиническим явлением	25 (5,3%)	10 (2,1%)	9 (3,9%)

Клиническое явление - явление симптоматической гипогликемии, нежелательное явление гипергликемии или другое нежелательное явление, собранное в опроснике явлений, связанном со шприц-ручкой.

Таблица 28

Количество (%) пациентов с явлениями, сообщенными в форме АЕ для повышенного уровня кальцитонина (≥ 20 нг/л) на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

Предпочтительный термин	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=233)
Любое	0	1 (0,2%)	0
Повышенное кровяное давление	0	1 (0,2%)	0

n (%) - количество и процентная доля пациентов с какими-либо случаями, сообщенными в форме АЕ для повышенного уровня кальцитонина ≥ 20 пг/мл вместе с дополнительной формой.

3.3.3. Другие наблюдения, касающиеся безопасности - симптоматическая гипогликемия

Таблица 31

Обзор случаев симптоматической гипогликемии, зарегистрированных на предназначенной для этого странице eCRF и удовлетворяющих определением протокола, на протяжении период "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

	Комбинация с постоянным соотношением (N=469)	Инсулин Гларгин (N=467)	Ликсисенатид (N=233)
Общее число пациенто-лет воздействия.	263,1	262,5	125,2
Симптоматическая гипогликемия			
Количество пациентов с явлениями, n (%)	128 (27,3%)	119 (25,5%)	15 (6,4%)
Количество пациентов с явлениями по пациенто-годам ^a	0,49	0,45	0,12
Количество явлений	409	338	46
Количество явлений по пациенто-годам ^b	1,55	1,29	0,37
Задокументированная симптоматическая гипогликемия (глюкоза в плазме крови ≤ 70 мг/дл [3,9 ммоль/л])			
Количество пациентов с явлениями, n (%)	120 (25,6%)	110 (23,6%)	15 (6,4%)
Количество пациентов с явлениями по пациенто-годам ^a	0,46	0,42	0,12
Количество явлений	378	321	43
Количество явлений по пациенто-годам ^b	1,44	1,22	0,34
Задокументированная симптоматическая гипогликемия (глюкоза в плазме крови < 60 мг/дл [3,3 ммоль/л])			
Количество пациентов с явлениями, n (%)	66 (14,1%)	50 (10,7%)	6 (2,6%)
Количество пациентов с явлениями по пациенто-годам ^a	0,25	0,19	0,05
Количество явлений	128	75	13
Количество явлений по пациенто-годам ^b	0,49	0,29	0,10
Вероятная симптоматическая гипогликемия			
Количество пациентов с явлениями, n (%)	17 (3,6%)	12 (2,6%)	2 (0,9%)
Количество пациентов с явлениями по пациенто-годам ^a	0,06	0,05	0,02
Количество явлений	31	16	3
Количество явлений по пациенто-годам ^b	0,12	0,06	0,02
Тяжелая симптоматическая гипогликемия			
Количество пациентов с явлениями, n (%)	0	1 (0,2%)	0
Количество пациентов с явлениями по пациенто-годам ^a	0	<0,01	0
Количество явлений	0	1	0
Количество явлений по пациенто-годам ^b	0	<0,01	0

IMP - исследуемый медицинский продукт, eCRF - электронная индивидуальная регистрационная карта;

Пациенто-годы воздействия - рассчитаны как время от первой до последней инъекции IMP плюс 1 день;

^a - рассчитаны как количество пациентов с явлениями, деленное на общее число пациенто-лет воздействия;

^b - рассчитаны как количество явлений, деленное на общее число пациенто-лет воздействия;

Симптоматическая гипогликемия - симптоматическая гипогликемия, зарегистрированная на предназначенной для нее eCRF и удовлетворяющая определению протокола для тяжелой, или задокументированной, или вероятной симптоматической гипогликемии;

Период "получения лечения" определен как время от первой инъекции IMP вплоть до 1 дня проявления симптоматической гипогликемии после последней инъекции IMP, независимо от введения неотложной терапии.

Пример 3.

Рандомизированное, 30-недельное, контролируемое по активному препарату, открытое, с 2 группами лечения, параллельно-групповое, мультицентровое исследование, обеспечивающее сравнение эффективности и безопасности комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликсисенатид с инсулином гларгином с метформином или без него у пациентов с T2DM.

1. Сокращения.

АЕ - нежелательное явление,

ALT - аланинаминотрансфераза,

ARAC - Комитет по оценке аллергических реакций,

ANCOVA - ковариационный анализ,

BMI - индекс массы тела,

SAC - экспертный комитет по сердечно-сосудистым заболеваниям,

CI - доверительный интервал,

CMH - критерий Кохрана-Мантеля-Гензеля,

ЭКГ - электрокардиограмма,
 FPG - глюкоза в плазме крови натощак,
 GFR - скорость клубочковой фильтрации,
 GLP-1 - глюкагонподобный пептид-1,
 HbA1c - гликозилированный гемоглобин,
 IMP - исследуемый медицинский продукт,
 LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед,
 LS - метод наименьших квадратов,
 mITT - модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения,
 OAD - пероральное противодиабетическое лекарственное средство,
 PG - уровень глюкозы в плазме крови,
 PPG - уровень глюкозы в плазме крови после приема пищи,
 PSAC - Комитет по оценке безопасности влияния на поджелудочную железу,
 PT - предпочтительный термин,
 SAE - серьезное нежелательное явление,
 SD - стандартное отклонение,
 SMPG - концентрация глюкозы в плазме крови при самоконтроле,
 SOC - системно-органный класс,
 TEAE - нежелательное явление, возникшее в ходе лечения,
 ULN - верхняя граница нормы.

2. Синописис.

<p>Название исследования: Рандомизированное, 30-недельное, контролируемое по активному препарату, открытое, с 2 группами лечения, параллельно-групповое, мультицентровое исследование, обеспечивающее сравнение эффективности и безопасности комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликвисенатид с инсулином гларгином с метформинем или без него у пациентов с T2DM</p>
<p>Исследовательский(ие) центр(ы): Мультицентровое исследование (236 центров в 18 странах)</p>
<p>Фаза разработки: фаза 3</p>
<p>Цели:</p> <p><u>Первичная цель:</u> Демонстрация превосходства комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликвисенатид над инсулином гларгином по изменению уровня HbA1c от уровня в начальный момент времени до уровня на неделе 30.</p> <p><u>Вторичная цель(и)</u> Оценка эффектов комбинации с постоянным соотношением инсулин гларгин/ликвисенатид по сравнению с инсулином гларгином в течение более 30 недель при помощи оценки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Процентной доли пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни HbA1c, - Гликемического контроля в отношении приемов пищи, оцененного по уровню глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи (PPG2) и по уровню глюкозы в плазме крови, - Веса тела, - профиля концентрации глюкозы в плазме крови при самоконтроле по 7 моментам времени (SMPG), - Процентной доли пациентов, достигающих целевых уровней HbA1c без прибавления веса тела и/или задокументированной симптоматической гипогликемии, - Дозы инсулина гларгина, - Уровня глюкозы в плазме крови натощак (FPG). <p>Для оценки безопасности и переносимости в каждой группе лечения.</p>
<p>Методика: Данное исследование является открытым, 1:1 рандомизированным, контролируемым по активному препарату, с двумя группами лечения, с 30-недельной продолжительностью лечения, параллельно-групповым, международным и мультицентровым. Рандомизацию стратифицировали по значению HbA1c при визите 5 (неделя -1) (< 8% ≥ 8%) и применению метформина при скрининге (Y, N).</p> <p>Исследование состояло из 3 периодов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Скрининговый период длительностью до 8 недель включая фазу скрининга длительностью до 2 недель и 6 недельную вводную фазу с переходом (при необходимости) и/или титрованием/стабилизацией дозы инсулина гларгина, продолжением приема метформина (при необходимости) и прекращением приема сульфонилмочевины (SU), глинида, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2i) или ингибитора дипептидил-пептидазы-4 (DPP-4i), если ранее принимался на V2 • 30-недельный период рандомизированного лечения в открытом режиме. • 3-дневный период последующего наблюдения для оценки безопасности после лечения

Число пациентов:	Запланировано: 700; Рандомизировано: 736; Получали лечение: 730;
Оценки:	Эффективность: 731; Безопасность: 730;
Диагностика и критерии включения: <u>Критерии включения:</u> Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, диагностированным по меньшей мере 1 год назад, и неадекватным контролем со стороны их текущего противодиабетического лечения. Пациенты, получающие лечение при помощи базального инсулина в течение по меньшей мере 6 месяцев со стабильной суточной дозой от 15 до 40 ЕД, отдельно или в комбинации с 1 или 2 пероральными противодиабетическими лекарственными средствами (метформин, SU, глибурид, ингибитор DPP-4 или ингибитор SGLT-2) в стабильной дозе в течение по меньшей мере 3 месяцев. <u>Ключевые критерии исключения при рандомизации (в конце вводной фазы):</u> Уровень HbA1c <7% или >10% при визите 5 (неделя -1); среднее значение SMPG натощак >140 мг/дл (7,8 ммоль/л) в течение 7 дней до визита рандомизации (визит 6); средняя суточная доза инсулина гларгина < 20 ЕД или >50 ЕД, рассчитанная в течение последних трех дней до визита 6.	
Исследуемые виды лечения	
Исследуемый лекарственный препарат (исследуемые лекарственные препараты) (ИМР): комбинация с постоянным соотношением инсулина гларгин/ликсисенатид и инсулина гларгина (Lantus)	
Состав:	
Исследуемое лекарственное средство: Комбинация с постоянным соотношением инсулина гларгин/ликсисенатид	
Комбинация с постоянным соотношением инсулина гларгин/ликсисенатид (называемая в данном документе как комбинация с постоянным соотношением) поставлялась в виде стерильного водного раствора в предварительно заполненном одноразовом инжекторе типа шприц-ручка SoloStar®.	
Для обеспечения титрования инсулина гларгина от 10 ЕД/день до 60 ЕД/день при использовании лямбда-титрующей дозы ликсисенатид до 20 мкг/день, были доступны две шприц-ручки (А и В) с различными постоянными соотношениями:	
<ul style="list-style-type: none"> • Шприц-ручка А содержала 100 ЕД/мл инсулина гларгина и 50 мкг/мл ликсисенатид в соотношении 2:1 (2 единицы инсулина гларгина на 1 мкг ликсисенатид). Дозы могли включать в себя от 10 до 40 единиц с шагом в 1 единицу, что позволяет вводить ежедневные дозы комбинации от 10 ЕД/5 мкг до 40 ЕД/20 мкг. • Шприц-ручка В содержала 100 ЕД/мл инсулина гларгина и 33 мкг/мл ликсисенатид в соотношении 3:1. Дозы могли включать в себя от 30 до 60 единиц с шагом в 1 единицу, что позволяет вводить ежедневные дозы комбинации от 30 ЕД/10 мкг до 60 ЕД/20 мкг. 	
Максимальная суточная доза составляла 60 единиц (60 ЕД инсулина гларгина и 20 мкг ликсисенатид).	
Контрольное лекарственное средство: Инсулин гларгин (Lantus)	
Инсулин гларгин поставлялся в виде стерильного водного раствора в предварительно заполненном одноразовом инжекторе типа шприц-ручка SoloStar (100 ЕД/мл гларгина).	
Дозы могли включать в себя от 1 единицы до 80 единиц с шагом в 1 единицу. Однако, в данном исследовании максимальная допустимая суточная доза инсулина гларгина составляла 60 ЕД.	
Путь введения: самостоятельное подкожное введение инъекции	
Режим дозирования:	
<i>В ходе вводной фазы</i>	
Начиная с визита 2, единственным разрешенным базальным инсулином являлся инсулин гларгин. Пациентов, получающие любой базальный инсулин, отличный от инсулина гларгина до скрининга, были переведены на однократный прием инсулина гларгина в сутки в начале визита 2. Инсулин гларгин вводили в любое время дня и примерно в одно и то же время каждый день. Время инъекции выбирали по усмотрению пациента и исследователя при визите 2 и оно оставалось одинаковым на протяжении всего исследования (в ходе вводной фазы для всех пациентов и на протяжении периода рандомизированного лечения для пациентов, рандомизированных в группу инсулина гларгина).	
<i>На протяжении периода рандомизированного лечения в открытом режиме</i>	
Комбинацию для лечения вводили один раз в день в пределах часа до завтрака. Начальная доза составляла 20 ЕД/10 мкг и назначалась в шприц-ручке А, доза инсулина гларгина в день перед рандомизацией составляла <30 ЕД, и 30 ЕД/10 мкг и назначалась при этом в шприц-ручке В, если доза инсулина гларгина в день перед рандомизацией составляла ≥30 ЕД. Доза оставалась стабильной в течение 2 недель, затем ее подвергали титрованию один раз в неделю на основании дозы инсулина гларгина для достижения и поддержания целевой концентрации глюкозы натощак SMPG от 80 до 100 мг/дл [4,4-5,6 ммоль/л], избегая при этом эпизодов гипогликемии.	

<p>Пациенты, рандомизированные в группу инсулина гларгина, начинали период рандомизированного лечения с такой же суточной дозы, как и получавшая в день перед рандомизацией, с последующим титрованием дозы инсулина при необходимости.</p> <p>Тот же алгоритм корректировки дозы был рекомендован для комбинации с постоянным соотношением и инсулина гларгина.</p>
<p>Неисследуемый лекарственный препарат(-ы): Фоновое лечение метформин (если его принимали) и неотложная терапия рассматривалась как NMP.</p> <p>Метформин: таблетки, пероральный путь введения. Режим дозирования соответствовал этикетке, одобренной на региональном уровне. Если ранее имело место применение, продолжали прием в стабильной дозе на протяжении всего исследования, если нет конкретной проблемы безопасности, связанной с данным лечением.</p> <p>Другие пероральные противодиабетические виды лечения: SU, глипизид, ингибиторы SGLT-2 и ингибиторы DPP-4, если ранее имело место применение, прекращали принимать с начала вводного периода (визит 2).</p> <p>Неотложная терапия:</p> <p>Регулярные показатели SMPG натощак и показатели FPG (и HbA1c после недели 12) из центральной лаборатории требовались для того, чтобы гарантировать, что гликемические параметры оставались под предопределенными пороговыми значениями. Если значения находились выше этих порогов и не было обнаружено ни одной причины, или если соответствующие меры не помогли, или доза >60 ЕД была необходимой для снижения FPG и/или HbA1c ниже пороговых значений, то неотложную терапию должны были вводить вместе с IMP и метформин (если его принимают). Недавно инициированные противодиабетические медикаменты или повышение от значения в начальный момент времени дозы фонового метформина рассматривали в качестве неотложной терапии.</p>
<p>Продолжительность лечения: До 30 недель</p> <p>Продолжительность наблюдения: До 39 недель (скрининговый период длительностью до 8 недель + 30-недельный период рандомизированного лечения – 3-дневный период последующего наблюдения для оценки безопасности после лечения)</p>
<p>Критерии оценки:</p> <p>Эффективность:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первичная конечная точка эффективности: Изменение уровня HbA1c от значения в начальный момент времени к неделе 30. • Вторичные конечные точки эффективности: Процент пациентов с HbA1c $<7\%$ или $\leq 6.5\%$ к 30 неделе, изменение от значения в начальный момент времени к 30 неделе концентрации глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи и уровня глюкозы в плазме крови, вес тела, среднее значение концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени; процентная доля пациентов, достигавших HbA1c $< 7\%$ без прибавления веса тела к неделе 30 и/или без задокументированной симптоматической гипогликемии (PG ≤ 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) в ходе 30-недельного периода рандомизированного лечения; изменение суточной дозы инсулина гларгина; изменение уровня глюкозы в плазме натощак; процентная доля пациентов, нуждающихся в неотложной терапии в течение 30-недельного периода рандомизированного лечения. <p>Безопасность</p> <ul style="list-style-type: none"> • Симптоматическая гипогликемия <ul style="list-style-type: none"> - Задокументированная: типичные симптомы гипогликемии с концентрацией глюкозы в плазме крови ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л); - Вероятная: симптомы гипогликемии без определения концентрации глюкозы в плазме крови, но которые предположительно были обусловлены концентрацией глюкозы в плазме крови ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л); - Тяжелая: эпизод, при котором требуется помощь другого человека для активного введения углеводов, глюкоза или выполнения других реанимационных действий. • Пожелательные явления, возникшие в ходе лечения (TEAE), серьезные TEAE, TEAE, приводящие к смерти, TEAE, приводящие к прекращению лечения, нежелательные явления, представляющие особый интерес (AESI) (т.е., повышение уровня аланинаминотрансферазы (ALT), беременность, передозировка IMP/NMP с клиническими проявлениями), основные сердечно-сосудистые события, потенциальные события, связанные с аллергическими реакциями, события, относящиеся к поджелудочной железе (подтвержденное повышение уровня амилазы/липазы >2 X верхней границы нормы (ULN), панкреатит, новообразования поджелудочной железы), события, относящиеся к подтвержденным повышенным уровням кальция ≥ 20 мг/мл (5,9 ммоль/л), явления, связанные с шприц-ручкой • Лабораторные данные, касающиеся безопасности (общий анализ крови, клиническая химия, уровни липазы/амилазы и кальция)
<p>Статистические методы:</p> <p>Анализ эффективности был основан на модифицированной популяции, сформированной в зависимости от назначенного лечения (mITT), с использованием оценок эффективности, собранных во время исследования, включая те, что были получены после прекращения приема IMP или введения неотложной терапии. Популяция mITT состояла из всех рандомизированных пациентов, которые подверглись как оценке в начальный момент времени, так и по меньшей мере одной оценке после начального момента времени любой из первичных или вторичных переменных эффективности.</p>

Первичную конечную точку эффективности анализировали с применением модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM). Модель MMRM включала группы лечения, страты рандомизации, визиты, взаимодействие с эффектом фактора лечения в зависимости от визита и страну в качестве факторов фиксированных эффектов и взаимодействие с эффектом фактора HbA1c в начальный момент времени в зависимости от визита в качестве ковариат. Откорректированное среднее значение изменения уровня HbA1c в начальный момент времени к неделе 30 для каждой группы лечения описывали в рамках этой модели, а также отличие между группами и 95% CI для откорректированного среднего.

Положий способ на основе MMRM или ковариационный анализ ANCOVA применяли с последующими вторичными конечными точками эффективности, и метод Кокран-Мантель-Хейнзель, стратифицированным стратами рандомизации, применяли с конечными точками категориальной эффективности.

Процедуру иерархического тестирования применяли с целью контроля ошибки I типа. В случае когда первичная конечная точка оказывалась статистически значимой при 2-стороннем 5% уровне, тестирование выполняли на выбранных вторичных точках точек эффективности в следующем порядке: отклонения уровня глюкозы в плазме крови через 2 часа, вес тела, среднее значение концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени, процентная доля пациентов, достигших HbA1c <7% без прибавления веса тела к неделе 30, суточная доза инсулина гларгина, процентная доля пациентов, достигших HbA1c <7% без прибавления веса тела к неделе 30, и без подтвержденной симптоматической гипогликемии, и FPG. Когда конечная точка не была статистически значимой на уровне 5%, последующие тесты не проводили.

Краткое описание

Характеристики популяции: В общей сложности 736 пациентов рандомизировали в одну из двух групп лечения (367 в группе комбинация с постоянным соотношением инсулина гларгин/ликсисенатид, 369 в группе инсулина гларгина).

В общей сложности 731 рандомизированных пациентов включали в популяцию mITT для анализов эффективности и 730 рандомизированных пациентов подвергали лечению в открытом режиме и включали в популяцию для оценки безопасности (таблица 1). Демографические данные и характеристики в начальный момент времени были в целом похожими среди двух групп лечения. При скрининге средний возраст составлял 60 лет, среднее значение продолжительности диабета составляло 12 лет и среднее значение BMI составляло 31 кг/м². Исследуемая популяция представляла собой главным образом представителей европеоидной расы (91,7%) и 53,3% пациентов из этой популяции были женщинами (таблица 3).

Результаты в отношении эффективности:

Первичная конечная точка эффективности:

Первичная цель данного исследования была удовлетворена, поскольку статистическое преимущество комбинации с постоянным соотношением в сравнении с инсулином гларгином было продемонстрировано на изменении уровня HbA1c от начального момента времени к неделе 30.

Изменение среднего значения уровня HbA1c, определенного методом наименьших квадратов (LS), от начального момента времени до недели 30, составляло -1,13% для группы комбинации с постоянным соотношением и -0,62% для группы инсулина гларгина, достигая средних уровней HbA1c 6,9% и 7,5% к неделе 30, соответственно.

Было продемонстрировано статистическое превосходство комбинации с постоянным соотношением над инсулином гларгином (разница средних значений, определенных методом наименьших квадратов = -0,52%, 95%CI: от -0,633% до -0,397%, p<0,0001) (Таблица 8).

Вторичные конечные точки эффективности:

К неделе 30 значительно большее количество пациентов, получавших лечение при помощи комбинации (54,9%) достигли уровня HbA1c <7,0%, по сравнению с пациентами, получавшими лечение при помощи инсулина гларгина (29,6%) с разницей средних значений 25,5% и p<0,0001. В дополнение, процентная доля пациентов, достигших уровня HbA1c ≤6,5% была значительно выше в группе комбинации (33,9%), чем в группе инсулина гларгина (14,2%) (разница средних значений=19,76%, p<0,0001) (Таблица 9).

Лечение комбинацией значительно улучшило гликемический контроль после приема пищи при стандартизованном приеме жидкого завтрака в сравнении с инсулином гларгином, как показано по результатам 2-часовых отклонений уровня глюкозы от начального момента времени к неделе 30 (среднее значение LS составляло -3,90 и -0,47 ммоль/л, соответственно; разница средних значений=-3,43 ммоль/л, p<0,0001) (Таблица 10). Для оценки FPG через 2 часа изменение среднего значения, определенного методом LS, составляло -4,72 в группе комбинации и -1,39 ммоль/л в группе инсулина гларгина с разницей средних значений -3,33 ммоль/л и 95%CI: от -3,889 ммоль/л до -2,774 ммоль/л (Таблица 11).

Вес тела снижался в группе комбинации и повышался в группе инсулина гларгина с изменением среднего значения, определенного методом LS, от начального момента времени до недели 30 от -0,67 кг и +0,70 кг, соответственно. Разница средних значений (-1,37 кг) между двумя группами была статистически значимой (p<0,0001) (Таблица 12).

Пациенты, получавшие лечение при помощи комбинации, характеризовались статистически значимым большим снижением среднего значения концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени по сравнению с пациентами, получавшими лечение инсулином гларгином (разница средних значений = -0,90 ммоль/л, p<0,0001) (таблица 13). На графическом изображении профилей концентрации SMPG по 7 моментам времени показано, что значения во всех временных точках к неделе 30 снижены в сравнении с начальным моментом времени в обеих группах лечения. После 30 недель лечения профили SMPG по 7 моментам времени демонстрируют, что значения во всех временных точках были ниже у группы комбинации в сравнении с группой инсулина гларгина (за исключением похожего значения перед завтраком) (Фигура 12).

Существенно большая процентная доля пациентов достигала уровня HbA1c <7,0 % без прибавления веса тела к неделе 30 в группе комбинации с постоянным соотношением (34,2%) по сравнению с группой инсулина гларгина (13,4%) с разницей средних значений 20,82% и $p < 0,0001$ (таблица 14). Процентная доля пациентов, достигавших уровня HbA1c <7,0% к неделе 30 без подтвержденной симптоматической гипогликемии на протяжении 30-недельного периода лечения, была выше в группе комбинации (31,7%) в сравнении с группой инсулина гларгина (18,6%) (разница средних значений – 13,22%, 95% CI: от 7,12% до 19,32%) (таблица 18). Более того, значительно больше пациентов достигали уровня HbA1c <7,0% к неделе 30 и без подтвержденной симптоматической гипогликемии на протяжении 30-недельного периода лечения в группе комбинации (19,9%) в сравнении с группой инсулина гларгина (9,0%) (разница средних значений – 10,94%, 95% CI от 5,93% до 15,96%) (таблица 16).

Аналогичное увеличение суточной дозы инсулина гларгина от дозы в начальный момент времени наблюдали в обеих группах лечения (10,64 ЕД в группе комбинации и 10,89 ЕД в группе инсулина гларгина, разница средних значений – -0,25 ЕД, $p=0,7362$) с аналогичным средним значением суточной дозы на педеле 30 приблизительно 47 ЕД. (Таблица 15).

Снижения средних значений, определенных методом LS уровня FPG от начального момента времени к неделе 30 были аналогичными в группе комбинации (-0,35 ммоль/л) и группе инсулина гларгина (-0,46 ммоль/л) (разница средних значений – 0,11 ммоль/л, 95% CI: от -0,207 до 0,428) (Таблица 17).

В общей сложности 10 (2,7%) пациентов в группе комбинации и 22 (6,0%) пациента в группе инсулина гларгина получали неотложную терапию (разница средних значений = -3,35%, 95% CI: от -6,33% до -0,36%) (таблица 19).

Результаты в отношении безопасности:

Комбинация с постоянной дозой в целом хорошо переносилась в течение 30-недельного периода "получения лечения", профиль безопасности группы комбинации отражал профиль ее компонентов.

В общей сложности 195 (53,4%) пациентов в группе комбинации и 191 (52,3%) в группе инсулина гларгина сообщили о возникших после начала лечения нежелательных явлениях (Таблица 20).

Наиболее часто сообщаемыми ТЕАЕ в группе комбинации были тошнота (10,4% в сравнении с 0,5% в группе инсулина гларгина) и изжога (8,8% в сравнении с 8,8% в группе комбинации). Частота возникновения нежелательных явлений в виде желудочно-кишечных нарушений (системно-органный класс) составила 17,0% в группе комбинации и 7,9% в группе инсулина гларгина, среди которых тошнота: 10,4% в сравнении с 0,5%, рвота: 3,6% в сравнении с 0,5% и диарея: 4,4% в сравнении с 2,7% были наиболее часто сообщаемыми в соответствующих группах. (Таблица 21).

Три пациента испытывали по меньшей мере 1 ТЕАЕ, приведшее к смерти: 1 из группы комбинации (PT: пневмония) и 2 из группы инсулина гларгина (PT: рак желчного пузыря и сердечно-легочная недостаточность).

О серьезных ТЕАЕ сообщало аналогичное пропорциональное число пациентов в каждой группе лечения: 20 (5,5%) пациентов в группе комбинации и 18 (4,9%) в группе инсулина гларгина (Таблица 22). В обеих группах не было подозрения на непредвиденные серьезные нежелательные явления (SUSAR).

Большее количество пациентов отказалось от лечения в связи с ТЕАЕ в группе комбинации (10 [2,7%]), чем в группе инсулина гларгина (3 [0,8%]). Такая разница в основном объясняется числом пациентов, прекративших лечение из-за тошноты (4 [1,1%] в группе комбинации в сравнении с отсутствием таких пациентов в группе инсулина гларгина) (Таблица 23).

В общей сложности 2 пациента (ни одного в группе комбинации и 2 пациента в группе инсулина гларгина) испытывали местные реакции на инъекцию (Таблица 24). Ни одна из этих реакций не была серьезной или тяжелой, или приводящей к прекращению лечения.

Одно явление аллергического ринита, сообщенное в группе инсулина гларгина, было признано Комитетом по оценке аллергических реакций (ARAC) аллергической реакцией, не связанной с IMP. Ни одно явление в группе комбинации не было признано ARAC аллергической реакцией. (Таблица 25).

Не наблюдалось случаев панкреатита, явно признанных Комитетом по оценке безопасности влияния на поджелудочную железу (PSAC). В дополнение, в данном исследовании не сообщалось ни об одном новообразовании в поджелудочной железе.

Пятеро пациентов (1,4%) в группе комбинации и 4 пациента (1,1%) в группе инсулина гларгина сообщили о явлениях, признанных основными сердечно-сосудистыми событиями Экспертным комитетом по сердечно-сосудистым заболеваниям (CAC) (Таблица 26).

Двое пациентов в группе инсулина гларгина сообщили о ТЕАЕ, заключающемся в повышенном содержании кальция (≥20 г/мл) в сравнении с отсутствием таких пациентов в группе комбинации (Таблица 27).

Один пациент в группе комбинации и 2 пациента в группе инсулина гларгина испытывали АЕ, заключающееся в повышении ALT на протяжении периода "получения лечения" (Таблица 28). Ни одно явление не соответствовало определению закона Хая.

Не сообщалось о передозировке IMP с клиническими проявлениями ни в одной из групп лечения на протяжении периода "получения лечения".

Сообщалось об одной беременности (в группе инсулина гларгина) на протяжении периода "получения лечения", причем исход беременности не известен.

В общей сложности 26 пациентов (комбинация: 11 [3,0%] и инсулин гларгин: 15 [4,1%]) сообщили о явлениях, связанных со шприц-ручкой, в опроснике о явлениях, связанных с шприц-ручкой, на протяжении периода "получения лечения". Ни одно из них не было связано с клиническим явлением (т. е., явлением симптоматической гипогликемии, нежелательным явлением гипергликемии или другим нежелательным явлением) (Таблица 29).

Сорок процентов пациентов в группе комбинации и 42,5 % пациентов в группе инсулина гларгина сообщили по меньшей мере об одном явлении задокументированной (PG \leq 70 мг/дл) симптоматической гипогликемии. Соответствующие частоты явлений по пациенто-годам составляли 3,03 и 4,22, соответственно.

Четыре пациента (1,1%) в группе комбинации и 1 пациент (0,3%) в группе инсулин гларгина сообщили о 5 и 1 явлении тяжелой симптоматической гипогликемии, соответственно (Таблица 30). Обо всех явлениях тяжелой симптоматической гипогликемии сообщали как о SAE.

Предварительные выводы:

Первичная цель данного исследования была удовлетворена, поскольку статистическое преимущество комбинации с постоянным соотношением в сравнении с инсулином гларгином на изменении уровня HbA1c от начального момента времени к неделе 30 было продемонстрировано. Комбинация с постоянным соотношением совместно с приемом метформина или без него для пациентов, у которых базальный инсулин вместе с OAD или без них не оказывает должного контроля, значительно улучшала уровень HbA1c, позволила большому числу пациентов достичь целевого уровня HbA1c при лечении, снижала отклонения уровня глюкозы через 2 часа и и PPG через 2 часа, среднее значение концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени и вес тела в сравнении с инсулином гларгином.

Комбинация с постоянной дозой хорошо переносилась с профилем безопасности, отражающим профили его компонентов. Тошнота являлась наиболее часто сообщаемым нежелательным явлением в группе комбинации. В данном исследовании о возникновении TEAE в виде желудочно-кишечных нарушений (тошнота и рвота) сообщалось реже в сравнении с сообщаемым в отношении антагонистов рецептора GLP-1, в том числе ликсененатида. Частота возникновения симптоматической гипогликемии была сходной в группе лечения комбинацией и группе лечения инсулином гларгином.

3. Результаты.

3.1. Пациенты-участники исследования.

3.1.1. Учет пациентов.

Из 1930 пациентов, прошедших скрининг, 1018 (52,7%) начали 6-недельный подготовительный период, и 736 были рандомизированы в одну из двух групп лечения (367 в группу комбинации и 369 в группу инсулина гларгина) в 187 центрах из 18 стран (Австралия, Канада, Чили, Чешская Республика, Дания, Эстония, Венгрия, Литва, Мексика, Нидерланды, Польша, Румыния, Российская Федерация, Словакия, Испания, Швеция, Украина и Соединенные Штаты Америки). Основной причиной отсева по результатам скрининга было значение HbA1c в момент скринингового визита, которое выходило за пределы определенного протоколом диапазона (458 [23,7%]).

Таблица 1

Популяции для анализа - рандомизированная популяция

	Комбинация с постоянным соотношением	Инсулин Гларгин	Всего
Рандомизированная популяция	367 (100%)	369 (100%)	736 (100%)
Популяция для оценки эффективности			
Модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (mITT)	366 (99,7%)	365 (98,9%)	731 (99,3%)
Популяция для оценки безопасности	365	365	730

Примечание: данные пациентов из популяции для оценки безопасности сведены в таблицу в соответствии с фактически полученным лечением (как получавшие лечение). В отношении популяции для оценки эффективности данные пациентов сводили в таблицу в соответствии с их лечением, назначенным при рандомизации.

Пациентов, рандомизированных в группе и получающих лечения в рамках другого исследования, нет.

Пациентов, изменивших их способ лечения во время исследования, нет.

Всего 731 рандомизированного пациента включали в популяцию mITT для анализов эффективности, и 730 рандомизированных пациентов подвергали лечению в открытом режиме и включали в популяцию для оценки безопасности (табл. 1). Пять рандомизированных пациентов (1 в группе комбинации и 4 в группе инсулина гларгина) не включали в популяцию mITT, поскольку они не имели никаких данных по эффективности после начального момента времени. Шесть пациентов были рандомизированы, но не подвергались лечению: 5 из 6 пациентов были рандомизированы по ошибке, поскольку пациенты не подходили для рандомизации, и один пациент отозвал информированное согласие.

3.1.2. Распределение участников исследования.

Таблица 2

Распределение пациентов - рандомизированная популяция

	Комбинация с постоянным соотношением	
	(N=367)	Инсулин гларгин (N=369)
Рандомизированные и получавшие лечение	365 (99,5%)	365 (98,9%)
Прошли период лечения в открытом режиме	336 (91,6%)	355 (96,2%)
Не прошли период лечения в открытом режиме	29 (7,9%)	10 (2,7%)
Запросы субъектов о прекращении лечения	19 (5,2%)	7 (1,9%)
Причина прекращения исследуемого вида лечения		
Нежелательное явление	12 (3,3%)	3 (0,8%)
Недостаточная эффективность	0	0
Недостаточное соблюдение протокола	4 (1,1%)	1 (0,3%)
Утрачено для последующего наблюдения	1 (0,3%)	0
Другие причины	12 (3,3%)	6 (1,6%)
Статус на момент последнего контакта во время исследования		
Живые	366 (99,7%)	367 (99,5%)
Мертвые	1 (0,3%)	2 (0,5%)
Утрачено для последующего наблюдения	0	0

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

3.1.3. Демографические данные и параметры в начальный момент времени

Таблица 3

Демографические данные и параметры пациентов в момент скрининга или в начальный момент времени - рандомизированная популяция

	Комбинация с постоянным соотношением (N=367)	Инсулин гларгин (N=369)	Всего (N=736)
Возраст (лет)			
Число	367	369	736
Среднее значение (SD)	59,6 (9,4)	60,3 (8,7)	60,0 (9,1)
Медианное значение	60,0	61,0	60,0
Минимум : максимум	36: 85	32: 80	32: 85

Возрастная группа (лет) [n (%)]			
Число	367	369	736
<50	50 (13,6%)	42 (11,4%)	92 (12,5%)
от ≥ 50 до < 65	207 (56,4%)	207 (56,1%)	414 (56,3%)
от ≥ 65 до < 75	89 (24,3%)	102 (27,6%)	191 (26,0%)
≥75	21 (5,7%)	18 (4,9%)	39 (5,3%)
Пол [n (%)]			
Число	367	369	736
Мужской	165 (45,0%)	179 (48,5%)	344 (46,7%)
Женский	202 (55,0%)	190 (51,5%)	392 (53,3%)
Раса [n (%)]			
Число	367	369	736
Европеоиды/белые	337 (91,8%)	338 (91,6%)	675 (91,7%)
Черные	17 (4,6%)	21 (5,7%)	38 (5,2%)
Азиаты/представители восточной расы	12 (3,3%)	8 (2,2%)	20 (2,7%)
Другие	1 (0,3%)	2 (0,5%)	3 (0,4%)
Этническая принадлежность [n (%)]			
Число	367	369	736
Латиноамериканцы	66 (18,0%)	66 (17,9%)	132 (17,9%)
Нелатиноамериканцы	301 (82,0%)	303 (82,1%)	604 (82,1%)
HbA1c (%) в момент визита 1 (неделя -8)			
Число	367	369	736
Среднее значение (SD)	8,51 (0,65)	8,54 (0,67)	8,53 (0,66)
Медианное значение	8,40	8,50	8,40
Минимум : максимум	7,5: 10,0	7,5: 10,0	7,5: 10,0
HbA1c (%) в момент визита 5 (неделя -1).			
Число	367	369	736
Среднее значение (SD)	8,19 (0,64)	8,24 (0,71)	8,21 (0,68)
Медианное значение	8,20	8,20	8,20
Минимум : максимум	7,0: 10,0	7,0: 10,0	7,0: 10,0
Страты рандомизации по HbA1c (%) в момент визита 5 (неделя -1) [n (%)]			
Число	367	369	736
<8	140 (38,1%)	142 (38,5%)	282 (38,3%)
≥8	227 (61,9%)	227 (61,5%)	454 (61,7%)

Страты рандомизации в отношении применения метформина на момент скрининга [n (%)]			
Число	367	369	736
Да	332 (90,5%)	331 (89,7%)	663 (90,1%)
Нет	35 (9,5%)	38 (10,3%)	73 (9,9%)
ВМІ при скрининговом визите (кг/м ²)			
Число	367	369	736
Среднее значение (SD)	31,46 (4,27)	31,08 (4,17)	31,27 (4,22)
Медианное значение	31,31	30,76	30,99
Минимум : максимум	20,4 : 40,0	20,3 : 40,0	20,3 : 40,0
Категории по ВМІ при скрининговом визите (кг/м ²) [n (%)]			
Число	367	369	736
<30	148 (40,3%)	157 (42,5%)	305 (41,4%)
≥30	219 (59,7%)	212 (57,5%)	431 (58,6%)
Исходный ВМІ (кг/м ²)			
Число	367	369	736
Среднее значение (SD)	31,33 (4,25)	30,96 (4,15)	31,14 (4,20)
Медианное значение	31,18	30,62	30,86
Минимум : максимум	21,2 : 40,8	20,5 : 41,5	20,5 : 41,5
Категории по исходному ВМІ (кг/м ²) [n (%)]			
Число	367	369	736
<30	156 (42,5%)	158 (42,8%)	314 (42,7%)
≥30	211 (57,5%)	211 (57,2%)	422 (57,3%)

ВМІ - индекс массы тела.

Данные о заболеваниях и параметры пациентов на момент скрининга
или в начале исследования - рандомизированная популяция

	Комбинация с постоянным соотношением (N=367)	Инсулин Гларгин (N=369)	Всего (N=736)
Продолжительность диабета (лет)			
Число	367	368	735
Среднее значение (SD)	12,02 (6,64)	12,13 (6,85)	12,08 (6,74)
Медианное значение	10,49	11,32	10,75
Минимум : максимум	1,1 : 36,7	1,0 : 42,7	1,0 : 42,7
Возраст возникновения диабета 2 типа (лет)			
Число	367	368	735
Среднее значение (SD)	47,5 (9,6)	48,1 (9,0)	47,8 (9,3)
Медианное значение	47,0	48,0	48,0
Минимум : максимум	22 : 79	20 : 72	20 : 79
Продолжительность предыдущего лечения базальным инсулином (лет)			
Число	367	369	736
Среднее значение (SD)	3,12 (3,06)	3,31 (3,08)	3,22 (3,07)
Медианное значение	2,15	2,29	2,20
Минимум : максимум	0,4 : 20,6	0,2 : 24,8	0,2 : 24,8
Предыдущее применение базального инсулина по типу/схеме введения (визит 2)			
Число	367	369	736
Инсулин гларгин	233 (63,5%)	241 (65,3%)	474 (64,4%)
Инсулин детемир	48 (13,1%)	56 (15,2%)	104 (14,1%)
НПИ	86 (23,4%)	72 (19,5%)	158 (21,5%)
Суточная доза предыдущего лечения базальным инсулином (ЕД) при вводном визите (визит 2)			
Число	367	369	736
Среднее значение (SD)	28,36 (8,22)	29,00 (8,14)	28,68 (8,18)
Медианное значение	30,00	28,00	28,00
Минимум : максимум	10,0 : 44,0	12,0 : 50,0	10,0 : 50,0
Усредненная суточная доза инсулина гларгина (ЕД) при рандомизации (визит 6)^a			
Число	366	369	735
Среднее значение (SD)	35,04 (9,22)	35,23 (8,63)	35,13 (8,92)
Медианное значение	35,00	36,00	36,00
Минимум : максимум	15,0 : 58,0	12,0 : 52,0	12,0 : 58,0

Применение метформина на момент скрининга,
зарегистрированное для eCRF [n (%)]

Число	367	369	736
Да	329 (89,6%)	329 (89,2%)	658 (89,4%)
Нет	38 (10,4%)	40 (10,8%)	78 (10,6%)

Продолжительность лечения метформином (лет)^b

Число	329	329	658
Среднее значение (SD)	8,45 (5,48)	8,32 (5,62)	8,39 (5,55)
Медианное значение	7,76	7,54	7,69
Минимум : максимум	0,3 : 28,3	0,4 : 30,8	0,3 : 30,8

Суточная доза метформина в начальный момент времени (мг)^b

Число	329	329	658
Среднее значение (SD)	2082,8 (499,2)	2042,0 (455,9)	2062,4 (478,1)
Медианное значение	2000,0	2000,0	2000,0
Минимум : максимум	850 : 3500	500 : 4000	500 : 4000

Категории для суточной дозы метформина в начальный
момент времени (мг) [n (%)]^b

Число	329	329	658
<1500	19 (5,8%)	10 (3,0%)	29 (4,4%)
≥1500-< 2500	217 (66,0%)	244 (74,2%)	461 (70,1%)
≥2500-< 3000	57 (17,3%)	48 (14,6%)	105 (16,0%)
≥3000	36 (10,9%)	27 (8,2%)	63 (9,6%)

Число применений OAD на момент скрининга [n (%)]

Число	367	369	736
Нет OAD	18 (4,9%)	19 (5,1%)	37 (5,0%)
1 OAD	189 (51,5%)	210 (56,9%)	399 (54,2%)
2 OAD	160 (43,6%)	140 (37,9%)	300 (40,8%)

Применение OAD по классу лекарственного средства на
момент скрининга [n (%)]

Число	349	350	699
1 OAD	189 (51,5%)	210 (56,9%)	399 (54,2%)
Только метформин	170 (48,7%)	190 (54,3%)	360 (51,5%)
Только сульфонилмочевина	16 (4,6%)	14 (4,0%)	30 (4,3%)
Только ингибитор DPP-4	2 (0,6%)	4 (1,1%)	6 (0,9%)
Только ингибитор SGLT-2	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Только глинид	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,3%)
Комбинация 2 OAD	160 (43,6%)	140 (37,9%)	300 (40,8%)

Метформин плюс сульфонилмочевина	137 (39,3%)	118 (33,7%)	255 (36,5%)
Метформин плюс ингибитор DPP-4	20 (5,7%)	18 (5,1%)	38 (5,4%)
Метформин плюс глинид	2 (0,6%)	3 (0,9%)	5 (0,7%)
Сульфонилмочевина плюс ингибитор DPP-4	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,3%)
Продолжительность лечения первым OAD (лет)^c			
Число	349	350	699
Среднее значение (SD)	8,40 (5,51)	8,24 (5,64)	8,32 (5,57)
Медианное значение	7,75	7,41	7,54
Минимум : максимум	0,3 : 28,3	0,3 : 30,8	0,3 : 30,8
Продолжительность лечения вторым OAD (лет)^d			
Число	161	141	302
Среднее значение (SD)	4,35 (3,53)	4,75 (4,95)	4,53 (4,25)
Медианное значение	3,55	3,05	3,32
Минимум : максимум	0,3 : 23,6	0,2 : 29,7	0,2 : 29,7
История гестационного диабета [n (%)]			
Число	202	190	392
Да (женщины)	10 (5,0%)	10 (5,3%)	20 (5,1%)
Нет (женщины)	192 (95,0%)	180 (94,7%)	372 (94,9%)
Предшествующее применение агониста рецептора GLP-1 [n (%)]			
Число	367	369	736
Да	29 (7,9%)	17 (4,6%)	46 (6,3%)
Нет	338 (92,1%)	352 (95,4%)	690 (93,8%)
Клиренс креатинина на момент скрининга (мл/мин.)			
Число	366	367	733
Среднее значение (SD)	106,75 (32,32)	106,06 (31,08)	106,40 (31,69)
Медианное значение	103,85	101,31	102,24
Минимум : максимум	34,3 : 223,7	43,8 : 222,1	34,3 : 223,7
Категории клиренса креатинина на момент скрининга (мл/мин.) [n (%)]			
Число	366	367	733
<15 (терминальная стадия заболевания почек)	0	0	0
≥15 <<30 (сильное снижение GFR)	0	0	0
≥30 <<60 (умеренное снижение GFR)	18 (4,9%)	9 (2,5%)	27 (3,7%)
≥60 <<90 (слабое снижение GFR)	104 (28,4%)	117 (31,9%)	221 (30,2%)
≥90 (норма)	244 (66,7%)	241 (65,7%)	485 (66,2%)

^a - усредненная суточная доза инсулина гларгина, зарегистрированная для eCRF за 3 дня до рандомизации,

^b - для пациентов, которые принимали метформин в момент скрининга;

^c - для пациентов, которые принимали OAD в момент скрининга;

^d - для пациентов, которые принимали 2-е OAD в момент скрининга.

OAS - пероральное противодиабетическое лекарственное средство, SGLT-2 - натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, DPP-4 - дипептидилпептидаза 4, GLP-1 - глюкагонподобный пептид-1, GFR - скорость клубочковой фильтрации.

Продолжительность приема первого OAD рассчитывают на основании страницы Диабет в анамнезе в eCRF и получают как (дата информированного согласия - самая ранняя дата начала приема OAD, в том числе метформина, сульфонилмочевина, глинида, DPP-4 или SGLT-2+1)/365,25. Аналогично, продолжительность приема второго OAD основана на зарегистрированной самой ранней дате начала приема 2-го OAD. Значение клиренса креатинина получают с применением уравнения Кокрофта-Голта.

3.1.4. Дозировка и длительность

Воздействие исследуемого медицинского препарата
- популяция для оценки безопасности

	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин гларгин (N=365)
Суммарная продолжительность воздействия лечения (пациенто-лет)	200,3	207,1
Продолжительность исследуемого вида лечения (дни)		
Число	363	363
Среднее значение (SD)	201,5 (38,0)	208,4 (18,4)
Медианное значение	211,0	210,0
Минимум : максимум	1: 242	12: 224
Продолжительность исследуемого вида лечения по категориям [n (%)]		
Длительность не указана	2 (0,5%)	2 (0,5%)
1-14 дней	5 (1,4%)	1 (0,3%)
15-28 дней	2 (0,5%)	1 (0,3%)
29-56 дней	2 (0,5%)	0
57-84 дней	6 (1,6%)	0
85-126 дней	8 (2,2%)	3 (0,8%)
127-168 дней	0	1 (0,3%)
169-210 дней	153 (41,9%)	202 (55,3%)
>210 дней	187 (51,2%)	155 (42,5%)
Суммарная продолжительность исследуемого категориям [n (%)]		
Длительность не указана	2 (0,5%)	2 (0,5%)
≥ 1 дснь	363 (99,5%)	363 (99,5%)
≥ 15 дней	358 (98,1%)	362 (99,2%)
≥ 29 дней	356 (97,5%)	361 (98,9%)
≥ 57 дней	354 (97,0%)	361 (98,9%)
≥ 85 дней	348 (95,3%)	361 (98,9%)
≥ 127 дней	340 (93,2%)	358 (98,1%)
≥ 169 дней	340 (93,2%)	357 (97,8%)
≥ 211 дней	187 (51,2%)	155 (42,5%)

ИМР - исследуемый лекарственный препарат.

Продолжительность воздействия - (дата последней инъекции ИМР в открытом режиме - дата первой инъекции ИМР в открытом режиме)+1.

Примечание: считалось, что пациенты находились в группе лечения, в которую они фактически были определены при рандомизации.

В группе комбинации 1 пациент (840539002) сообщил конечную дозу инсулина (в категории от >40 ЕД до ≤60 ЕД) без номера набора и используемой шприц-ручки. Следовательно, информацию о шприц-ручке (шприц-ручка А или шприц-ручка В), используемой в конце периода лечения, обрабатывали как отсутствующие данные (табл. 6). По той же причине конечную дозу лисксенатида не могли определить для данного пациента (табл. 7).

Таблица 6

Количество (%) пациентов по конечной дозе инсулина в конце периода лечения в открытом режиме - популяция для оценки безопасности

Конечная доза инсулина	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин гларгин (N=365)
<20 ЕД	2 (0,5%)	3 (0,8%)
от ≥20 ЕД до <30 ЕД	44 (12,1%)	39 (10,7%)
от ≥30 ЕД до ≤40 ЕД	97 (26,6%)	87 (23,8%)
от >40 ЕД до ≤60 ЕД	222 (60,8%)	236 (64,7%)
>60 ЕД	0	0
-60 ЕД	99 (27,1%)	112 (30,7%)
Шприц-ручка А^a		
<20 ЕД	2 (0,5%)	
от ≥20 ЕД до <30 ЕД	43 (11,8%)	
от ≥30 ЕД до ≤40 ЕД	53 (14,5%)	
от >40 ЕД до ≤60 ЕД	2 (0,5%)	
>60 ЕД	0	
Шприц-ручка В^b		
Конечная доза инсулина	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин гларгин (N=365)
<20 ЕД	0	
от ≥20 ЕД до <30 ЕД	1 (0,3%)	
от ≥30 ЕД до ≤40 ЕД	44 (12,1%)	
от >40 ЕД до ≤60 ЕД	219 (60,0%)	
>60 ЕД	0	

^a 2 ЕД/1 мкг постоянное соотношение инсулин гларгин/ликсисенатид.

^b 3 ЕД/1 мкг постоянное соотношение инсулин гларгин/ликсисенатид.

Примечание: Процентные значения рассчитаны с использованием числа пациентов из популяции для оценки безопасности в знаменателе.

Таблица 7

Количество (%) пациентов по конечной дозе в конце ликсисенатида в открытом режиме - популяция для оценки безопасности

Конечная доза ликсисенатида	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)
<10 мкг	3 (0,8%)
от ≥10 мкг до <15 мкг	108 (29,6%)
от ≥15 мкг до ≤20 мкг	251 (68,8%)
>20 мкг	2 (0,5%)
Шприц-ручка А^a	
<10 мкг	2 (0,5%)
от ≥10 мкг до <15 мкг	43 (11,8%)
от ≥15 мкг до ≤20 мкг	53 (14,5%)
>20 мкг	2 (0,5%)
Шприц-ручка В^b	
<10 мкг	1 (0,3%)
от ≥10 мкг до <15 мкг	65 (17,8%)
от ≥15 мкг до ≤20 мкг	198 (54,2%)
>20 мкг	0

^a 2 ЕД/1 мкг постоянное соотношение инсулин гларгин/ликсисенатид.

^b 3 ЕД/1 мкг постоянное соотношение инсулин гларгин/ликсисенатид.

Примечание: Процентные значения рассчитаны с использованием числа пациентов из популяции для оценки безопасности в знаменателе.

3.2. Эффективность

3.2.1. Первичная конечная точка эффективности.

Таблица 8

Изменение среднего значения HbA1c (%) от начального момента времени до 30 недели с использованием процедуры MMRM - популяция mITT

HbA1c (%)	Комбинация с постоянным соотношением (N=366)	Инсулин гларгин (N=365)
Исходный уровень		
Число	364	364
Среднее значение (SD)	8,07 (0,68)	8,08 (0,73)
Медианное значение	8,00	8,00
Минимум : максимум	6,6:10,2	5,9 : 10,0
Неделя 30		
Число	346	355
Среднее значение (SD)	6,94 (0,87)	7,48 (0,91)
Медианное значение	6,80	7,40
Минимум : максимум	5,0: 9,8	5,6 : 11,2
Изменение от начального момента времени до недели 30		
Число	364	364
Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE) ^a	-1,13 (0,057)	-0,62 (0,055)
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с инсулином гларгином ^a	-0,52 (0,060)	-
95% CI	(от -0,633 до -0,397)	-
p-значение	<0,0001	-

^a Модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с группами лечения (комбинации с постоянным соотношением, инсулина гларгина), стратами рандомизации по HbA1c (<8,0%, ≥8,0%) в момент визита 5 (неделя -1), в момент визита 5 (неделя -1), стратами рандомизации в отношении применения метформина на момент скрининга (да, нет), в момент визита (недели 8, 12, 24 и 30), взаимодействием лечение-визит и страной в качестве фиксированных эффектов, а также взаимодействием значение HbA1c в начальный момент времени-визит в качестве ковариат.

Страны с числом пациентов менее 5 группировали со страной с наименьшим числом пациентов, которое равняется 5 или более.

Анализ включал все запланированные измерения, полученные в ходе исследования, в том числе полученные после окончательного прекращения использования IMP или введения неотложной терапии.

Включены все пациенты, для которых имеются измерения в начальный момент времени и после начального момента времени.

Средние значения уровня HbA1c (%) при визите и изменение среднего значения HbA1c (%) от начального момента времени при визите показаны на фиг. 9 и 10.

3.2.2. Другие ключевые конечные точки эффективности.

Таблица 9

Количество (%) пациентов со значением HbA1c ≤6,5% или <7% на неделе 30 - популяция mITT

HbA1c (%)	Комбинация с постоянным соотношением (N=366)	Инсулин гларгин (N=365)
Число	366	365
≤6,5 %	124 (33,9%)	52 (14,2%)
Пропорциональная разница (95% CI) по сравнению с инсулином гларгином ^a	19,76% (от 13,90% до 25,62%)	-
	<0,0001	-
<7 %	201 (54,9%)	108 (29,6%)
Пропорциональная разница (95% CI) по сравнению с инсулином гларгином ^a p-значение	25,52% (от 18,94% до 32,10%)	-
	<0,0001	-

^a Средневзвешенное значение пропорциональной разницы между группами лечения (комбинации с постоянным соотношением инсулина гларгина) из каждой страты (страты рандомизации по HbA1c [<8,0, ≥8,0%] в момент визита 5 (неделя -1), страты рандомизации в отношении применения метформина на момент скрининга [да, нет]) с использованием значений по методу Кокран-Мантель-Хензель (CMH).

Пропорциональная разница = разница в пропорциях пациентов, достигающих значения HbA1c ≤6,5% или <7%.

Использовали все измерения на неделе 30, включая те, что получены после прекращения приема IMP или введения неотложной терапии. Если никакого анализа не доступно на неделе 30 совсем, то пациентов лечили как нереспондеров.

Таблица 10

Изменение среднего значения в отношении отклонений уровня глюкозы в плазме крови через 2 ч (ммоль/л) в ходе стандартизированного пробного приема пищи от начального момента времени до недели 30 с применением ANCOVA - популяция mITT

Отклонения уровня глюкозы в плазме крови через 2 часа (ммоль/л)	Комбинация с постоянным числом (N=366)	Инсулин гларгин (N=365)
Исходный уровень		
Число	329	336
Среднее значение (SD)	7,01 (3,47)	7,14 (3,11)
Медианное значение	7,10	7,05
Минимум : максимум	-5,1: 17,4	-1,1: 17,7
Неделя 30 (LOCF)		
Число	329	336
Среднее значение (SD)	3,11 (3,55)	6,71 (3,34)
Медианное значение	2,90	6,40
Минимум : максимум	-9,5: 15,9	-5,7: 16,7
Изменение от начального момента времени до недели 30 (LOCF)		
Число	329	336
Среднее значение (SD)	-3,90 (4,17)	-0,44 (3,34)
Медианное значение	-3,70	-0,30
Минимум : максимум	-18,2: 9,8	-13,1: 11,2
Среднее значение, полученное методом LS (SE)^a	-3,90 (0,285)	-0,47 (0,274)
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с инсулином гларгином^a	-3,43 (0,251)	-
95% CI	(от -3,925 до -2,939)	-
p-значение	<0,0001	-

LOCF – перенос данных последнего наблюдения вперед.

^a Модель ковариационного анализа (ANCOVA) с группами лечения (комбинации с постоянным соотношением и инсулина гларгина), стратами рандомизации по HbA1c (<8,0%, ≥8,0%) в момент визита 5 (неделя -1), стратами рандомизации в отношении применения метформина на момент скрининга (да, нет), и страной в качестве факторов фиксированных эффектов и значения в начальный момент времени в отношении отклонений уровня глюкозы в плазме крови через 2 часа в качестве ковариаты. Страны с числом пациентов менее 5 группировали со страной с наименьшим числом пациентов, которое равняется 5 или более.

Анализ включал измерения, собранные в ходе исследования, в том числе полученные после окончательного прекращения использования IMP или введения неотложной терапии.

Включены пациенты как с измерениями в начальный момент времени, так и на неделе 30 (LOCF).

Изменение среднего значения концентрации глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи (ммоль/л) в ходе стандартизированного пробного приема пищи от начального момента времени к неделе 30 с применением ANCOVA - популяция mITT

Уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи (ммоль/л)	Комбинация с постоянным соотношением (N=366)	Инсулин гларгин (N=365)
Исходный уровень		
Число	332	340
Среднее значение (SD)	14,85 (3,82)	14,97 (3,67)
Медианное значение	14,75	14,80
Минимум : максимум	3,5 : 25,9	4,9 : 27,5
Неделя 30 (LOCF)		
Число	332	340
Среднее значение (SD)	9,91 (3,90)	13,41 (3,83)
Медианное значение	9,20	13,10
Минимум : максимум	2,9 : 25,7	3,9 : 33,1
Изменение от начального момента времени до недели 30 (LOCF)		
Число	332	340
Среднее значение (SD)	-4,94 (4,49)	-1,56 (4,20)
Медианное значение	-5,10	-1,50
Минимум : максимум	-17,7 : 11,5	-16,1 : 23,8
Среднее значение, полученное методом LS (SE) ^a	-4,72 (0,322)	-1,39 (0,310)
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с инсулином гларгином ^a	-3,33 (0,284)	-
95% CI	(от -3,889 до -2,774)	-

LOCF – перенос данных последнего наблюдения вперед.

^a Модель ковариационного анализа (ANCOVA) с группами лечения (комбинация с постоянным соотношением и инсулина гларгина), стратами рандомизации по HbA1c (<8,0%, ≥8,0%) в момент визита 5 (неделя -1), стратами рандомизации в отношении применения метформина на момент скрининга (да, нет), и страной в качестве факторов фиксированных эффектов и значения в начальный момент времени в отношении уровня глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи в качестве ковариаты.

Страны с числом пациентов менее 5 группировали со страной с наименьшим числом пациентов, которое равняется 5 или более.

Анализ включал измерения, собранные в ходе исследования, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения неотложной терапии.

Включены пациенты как с измерениями в начальный момент времени, так и на неделе 30 (LOCF).

Таблица 12

Изменение среднего значения веса тела (кг) от начального момента времени до 30 недели с использованием процедуры MMRM - популяция mITT

Вес тела (кг)	Комбинация с постоянным соотношением (N=366)	Инсулин гларгин (N=365)
Исходный уровень		
Число	365	365
Среднее значение (SD)	87,81 (14,42)	87,09 (14,75)
Медианное значение	88,00	84,90
Минимум : максимум	44,3 : 127,5	44,8 : 135,6
Неделя 30		
Число	348	357
Среднее значение (SD)	87,48 (14,35)	87,96 (15,08)
Медианное значение	87,00	85,90
Минимум : максимум	43,5 : 127,9	45,7 : 137,0
Изменение от начального момента времени до недели 30		
Число	365	365
Среднее значение, полученное методом LS (SE) ^a	-0,67 (0,181)	0,70 (0,178)
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с инсулином гларгином ^a	-1,37 (0,224)	-
95% CI	(от -1,808 до -0,930)	-
p-значение	<0,0001	-

^a Модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с группами лечения (комбинации с постоянным соотношением и инсулина гларгина), стратами рандомизации по HbA1c (<8,0%, ≥8,0%) в момент визита 5 (неделя -1), стратами рандомизации в отношении применения метформина на момент скрининга (да, нет), запланированного визита, взаимодействием лечение-визит и страной в качестве фиксированных эффектов, а также взаимодействием значение в начальный момент времени в отношении веса тела-визит в качестве ковариаты.

Страны с числом пациентов менее 5 группировали со страной с наименьшим числом пациентов, которое равняется 5 или более.

Анализ включал все запланированные измерения, полученные в ходе исследования, в том числе полученные после окончательного прекращения использования IMP или введения неотложной терапии.

Включены все пациенты, для которых имеются измерения в начальный момент времени и после начального момента времени.

Изменения среднего значения веса тела от начального момента времени при визите показаны на фиг. 11.

Таблица 13

Изменение среднего значения в отношении среднего значения концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени (ммоль/л) от начального момента времени до недели 30 с использованием процедуры MMRM - популяция mITT

Среднее значения SMPG по 7 моментам времени (ммоль/л)	Комбинация с постоянным соотношением (N=366)	Инсулин гларгин (N=365)
Исходный уровень		
Число	323	320
Среднее значение (SD)	9,22 (1,56)	9,05 (1,59)
Медианное значение	9,14	8,96
Минимум : максимум	5,3 : 13,8	4,9 : 15,7
Неделя 30		
Число	301	305
Среднее значение (SD)	7,75 (1,71)	8,62 (1,74)
Медианное значение	7,40	8,26
Минимум : максимум	4,7 : 14,3	5,1 : 16,3
Изменение от начального момента времени до недели 30		
Число	323	320
Среднее значение, полученное методом LS (SE) ^a	-1,50 (0,137)	-0,50 (0,130)
Разница средних значений, определенных методом LS (SE), в сравнении с инсулином гларгином ^a	-0,90 (0,131)	-
95% CI	(от -1,154 до -0,640)	-
p-значение	<0,0001	-

SMPG = концентрация глюкозы в плазме крови при самоконтроле.

^a Модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с группами лечения (комбинация с постоянным соотношением и инсулина гларгина), стратами рандомизации по HbA1c (<8,0%, ≥8,0%) в момент визита 5 (неделя -1), в момент визита 5 (неделя -1), стратами рандомизации в отношении применения метформина на момент скрининга (да, нет), запланированного визита, взаимодействием лечение-визит и страной в качестве фиксированных эффектов, а также взаимодействием среднее значение SMPG в начальный момент времени-визит в качестве ковариаты.

Страны с числом пациентов менее 5 группировали со страной с наименьшим числом пациентов, которое равняется 5 или более.

Анализ включал все запланированные измерения, полученные в ходе исследования, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения неоглозной терапии.

Исключены все пациенты, для которых имеются измерения в начальный момент времени и после начального момента времени.

На фиг. 12 продемонстрирован график средних значений концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени в начальный момент времени и на 30 неделе

Таблица 14

Количество (%) пациентов, достигающих уровня HbA1c <7% без прибавления веса тела на неделе 30 - популяция mITT

HbA1c <7% без прибавления веса тела	Комбинация с постоянным (N=366)	Инсулин гларгин (N=365)
Число	366	365
Да	125 (34,2%)	49 (13,4%)
Пропорциональная разница (95%CI) по сравнению с инсулином гларгином ^a	20,82% (от 14,98% до 26,66%)	-
p-значение	<0,0001	-

^a Средневзвешенное значение пропорциональной разницы между группами лечения (комбинация с постоянным соотношением и инсулина гларгина) из каждой страты (страты рандомизации по HbA1c [<8,0, ≥8,0%] в момент визита 5 (неделя-1), стратами рандомизации в отношении применения метформина на момент скрининга [да, нет]) с использованием значений по методу Кокран-Мангел-Хензель (СМЕИ).

Анализ включал измерения HbA1c и веса тела на неделе 30, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения средства неоглозной терапии.

Пациентов лечили как нереспондеров, если они не имели никаких оценок HbA1c и/или веса тела к неделе 30.

На фиг. 13 показан график средней суточной дозы инсулина гларгина при визите.

Таблица 16

Количество (%) пациентов, достигающих уровня HbA1c <7% (уровень глюкозы в плазме крови ≤ 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) без прибавления веса тела на неделе 30 и без задокументированной симптоматической гипогликемии на протяжении исследования - популяция mITT

HbA1c<7% без прибавления веса и без подтвержденной симптоматической гипогликемии	Комбинация с постоянным соотношением (N=366)	Инсулин гларгин (N=365)
Число	366	365
Да	73 (19,9%)	33 (9,0%)
Пропорциональная разница (95%CI) по сравнению с инсулином гларгином ^a	10,94% (от 5,93% до 15,96%)	-
p-значение	<0,0001	-

^a Средневзвешенное значение пропорциональной разницы между группами лечения (комбинации с постоянным соотношением и инсулина гларгина) из каждой страты (страты рандомизации по HbA1c [$<8,0$, $\geq 8,0\%$] в момент визита 5 (неделя -1), страты рандомизации в отношении применения метформина на момент скрининга [да, нет]) с использованием значений по методу Кокран-Мантель-Хензель (CMH).

Документально подтвержденная симптоматическая гипогликемия представляет собой явление, при котором типичные симптомы гипогликемии сопровождаются измеренной концентрацией глюкозы в плазме крови, составляющей ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л).

Анализ включал все измерения HbA1c и веса тела на неделе 30, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения средства неотложной терапии. Пациентов лечили как нереспондентов если они не имели никаких оценок HbA1c и/или веса тела к неделе 30.

Рассматривали всю документально подтвержденную симптоматическую гипогликемию, которая произошла в 30-недельный период лечения в открытом режиме, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения средства неотложной терапии.

В качестве стратегии тестирования для корректировки множественности сравнений, которая описана в протоколе, с исследовательской целью выполняли логически обусловленное тестирование для двух последующих переменных (процентная доля пациентов, достигающих уровня HbA1c <7,0% без прибавления веса тела на неделе 30 и без подтвержденной симптоматической гипогликемии, и FPG), поскольку анализ в отношении суточной дозы инсулина гларгина не выявил статистически значимого отличия.

Таблица 17

Изменение среднего значения уровня глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л) от начального момента времени до 30 недели с использованием процедуры MMRM - популяция mITT

Уровень глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л)	Комбинация с постоянным соотношением (N=366)	Инсулин гларгин (N=365)
Исходный уровень		
Число	364	364
Среднее значение (SD)	7,33 (1,94)	7,32 (2,07)
Медианное значение	7,10	7,00
Минимум : максимум	3,2 : 15,7	3,3 : 17,2
Неделя 30		
Число	341	349
Среднее значение (SD)	6,78 (2,26)	6,69 (2,05)
Медианное значение	6,30	6,30
Минимум:максимум	2,8 : 20,6	2,8 : 18,0
Изменение от начального момента времени до недели 30		
Число	364	364
Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE) ^a	-0,35 (0,142)	-0,46 (0,138)
Разница средних значений, определенных методом (SE), в сравнении с инсулином гларгином ^b	0,11 (0,162)	-
95% CI	(от -0,207 до 0,428)	-
p-значение	0,4951	-

Таблица 18

Количество (%) пациентов, достигающих уровня HbA1c <7% на неделе 30 без задокументированной (глюкоза в плазме крови ≤70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) симптоматической гипогликемии во время исследования - популяция mITT

	Комбинация с постоянным соотношением (N=366)	Инсулин гларгин (N=365)
HbA1c <7% без задокументированной симптоматической		
Число	366	365
Да	116 (31,7%)	68 (18,6%)
Пропорциональная разница (95% CI) по сравнению с инсулином гларгином ^a	13,22% (от 7,12% до 19,32%)	-

^a Средневзвешенное значение пропорциональной разницы между группами лечения (комбинация с постоянным соотношением инсулина гларгина) из каждой страты (страты рандомизации по HbA1c [$<8,0$, $\geq 8,0$] в момент визита 5 (неделя -1), страты рандомизации в отношении применения метформина на момент скрининга [да, нет]) с использованием значений по методу Кохран-Мантель-Хензель (СМН).

Документально подтвержденная симптоматическая гипогликемия представляет собой явление, при котором типичные симптомы гипогликемии сопровождаются измеренной концентрацией глюкозы в плазме крови, составляющей ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л).

Анализ включал все измерения HbA1c на неделе 30, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения средства неогложной терапии. Пациентов лечили как перепондеров если они не имели никаких спелок HbA1c к неделе 30.

Рассматривали все документально подтвержденную симптоматическую гипогликемию, которая произошла в 30-недельный период лечения в открытом режиме, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения средства неогложной терапии.

^a Модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с группами лечения (комбинация с постоянным соотношением и инсулина гларгина), стратами рандомизации по HbA1c ($<8,0$ %, $\geq 8,0$ %) в момент визита 5 (неделя -1), стратами рандомизации в отношении применения метформина на момент скрининга (да, нет), запланированного визита, взаимодействием лечение-визит и страной в качестве фиксированных эффектов, а также взаимодействием уровень глюкозы в плазме крови натощак в начальный момент времени-визит в качестве ковариаты.

Страны с числом пациентов менее 5 группировали со страной с наименьшим числом пациентов, которое равняется 5 или более.

Анализ включал все запланированные измерения, полученные в ходе исследования, в том числе полученные после окончательного прекращения использования ИМР или введения неогложной терапии.

Исключены все пациенты, для которых имеются измерения в начальный момент времени и после начального момента времени.

На фиг. 14 показан график среднего значения уровня глюкозы в плазме крови натощак при визите.

Таблица 19

Число (%) пациентов, которым потребовалась резервная терапия на протяжении 30-месячного периода применения исследуемого препарата - популяция mITT

	Комбинация с постоянным соотношением (N=366)	Инсулин гларгин (N=365)
Необходимая неогложная терапия		
Число	366	365
Да	10 (2,7%)	22 (6,0%)
Пропорциональная разница (95% CI) по сравнению с инсулином гларгином ^a	-3,35% (от -6,33% до -0,36%)	-

^a Средневзвешенное значение разницы рисков между группами лечения (комбинация с постоянным соотношением инсулина гларгина) из каждой страты (страты рандомизации по HbA1c [$<8,0$, $\geq 8,0$] в момент визита 5 (неделя -1), страты рандомизации в отношении применения метформина на момент скрининга [да, нет]) с использованием значений по методу Кохран-Мантель-Хензель (СМН).

^b Основано на методе СМН при стратификации по стратам рандомизации по HbA1c [$<8,0$, $\geq 8,0$] в момент визита 5 (неделя -1) и стратам рандомизации в отношении применения метформина на момент скрининга [да, нет].

Таблица 20

Обзор профиля нежелательных явлений: нежелательные явления, возникшие в ходе лечения - популяция для оценки безопасности

n (%)	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин Гларгин (N=365)
Пациенты с каким-либо ТЕАЕ	195 (53,4%)	191 (52,3%)
Пациенты с каким-либо серьезным ТЕАЕ	20 (5,5%)	18 (4,9%)
Пациенты с каким-либо ТЕАЕ, приведшим к смерти	1 (0,3%)	2 (0,5%)
Пациенты с каким-либо ТЕАЕ, приведшим к окончательному прекращению лечения	10 (2,7%)	3 (0,8%)

ТЕАЕ - нежелательное явление, возникшее в ходе лечения;

n (%) - количество и процентная доля пациентов по меньшей мере с одним ТЕАЕ.

3.3. Оценка безопасности.

Явления симптоматической гипогликемии документировали в специальной форме для явлений гипогликемии, а не на странице AE CRF, и, таким образом, они не были включены в обобщения TEAE. Их обобщали отдельно (см. раздел 3.3.5).

3.3.1. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения.

Таблица 21

Количество (%) пациентов, у которых наблюдалось (наблюдались) часто описанные TEAE (PT \geq 3% в любой из групп лечения), представленные по главному SOC и PT - популяция для оценки безопасности

Главный системно-органный класс Предпочтительный термин n (%)	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин гларгин (N=365)
Любое TEAE	195 (53,4%)	191 (52,3%)
Инфекции и инвазии	98 (26,8%)	112 (30,7%)
Грипп	15 (4,1%)	11 (3,0%)
Пазофарингит	32 (8,8%)	32 (8,8%)
Инфекция верхних дыхательных путей	13 (3,6%)	11 (3,0%)
Нарушения со стороны нервной системы	39 (10,7%)	19 (5,2%)
Головная боль	21 (5,8%)	10 (2,7%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	62 (17,0%)	29 (7,9%)
Диарея	16 (4,4%)	10 (2,7%)
Тошнота	38 (10,4%)	2 (0,5%)
Главный системно-органный класс Предпочтительный термин n (%)	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин гларгин (N=365)
Рвота	13 (3,6%)	2 (0,5%)

TEAE - возникшее после начала лечения нежелательное явление, SOC - системно-органный класс;

PT - предпочтительный термин;

версия MedDRA: 18.0;

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

Примечание: в таблице явления отсортированы по порядку SOC, согласованному на международном уровне, и алфавитному порядку PT.

Представлено только SOC по меньшей мере при одном PT \geq 3% по меньшей мере в одной группе.

3.3.2. Случаи смерти, серьезные нежелательные явления, возникшие в ходе лечения.

Три пациента испытывали по меньшей мере 1 TEAE, приведшее к смерти: 1 из группы комбинации, 2 из группы инсулина гларгина.

Группа комбинации:

74-летний пациент-мужчина (ID 840519010) умер от пневмонии. Исследователь не посчитал данное явление как возможно связанное с приемом IMP.

Группа инсулина гларгина:

63-летняя пациентка-женщина (ID 840550018) умерла от рака желчного пузыря.

54-летний пациент-мужчина (ID 703504004) умер от сердечно-легочной недостаточности. В медицинском анамнезе пациента была гипертензия. Через 171 день после приема первой дозы IMP у пациента наблюдалась сердечно-легочная недостаточность (интенсивность - тяжелая), и он умер в тот же день в 09:32 дома. Вскрытие проводилось, и в качестве причины смерти сообщалась сердечно-легочная недостаточность, гипертрофия сердца и атеросклероз коронарных сосудов III степени. Не сообщалось ни о каких других АЕ или гипогликемии на протяжении исследования.

Исследователь не посчитал эти 2 явления со смертельным исходом у 2 пациентов как возможно связанные с приемом IMP.

Таблица 22

Количество (%) пациентов, у которых наблюдались серьезные ТЕАЕ, представленные по главному SOC и РТ - популяция для оценки безопасности

Главный системно-органный класс Предпочтительный термин [n (%)]	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин гларгин (N=365)
Любое серьезное ТЕАЕ	20 (5,5%)	18 (4,9%)
Инфекции и инвазии	1 (0,3%)	3 (0,8%)
Остеомиелит	0	1 (0,3%)
Пневмония	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Раневая инфекция	0	1 (0,3%)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	4 (1,1%)	2 (0,5%)
Доброкачественные новообразования молочной железы	1 (0,3%)	0
Доброкачественные новообразования желудочно-кишечного тракта	1 (0,3%)	0
Рак молочной железы	1 (0,3%)	0
Рак желчного пузыря	0	1 (0,3%)
Саркома Капоши	0	1 (0,3%)
Плоскоклеточный рак языка	1 (0,3%)	0
Нарушения со стороны обмена вещества и усвоения питательных веществ	2 (0,5%)	1 (0,3%)
Гипогликемия	2 (0,5%)	1 (0,3%)
Нарушения со стороны нервной системы	3 (0,8%)	0
Гипогликемические судороги	1 (0,3%)	0
Потеря сознания, обусловленная гипогликемией	2 (0,5%)	0
Нарушения со стороны органа зрения	0	1 (0,3%)
Глаукома	0	1 (0,3%)
Нарушения со стороны сердца	7 (1,9%)	2 (0,5%)
Острый инфаркт миокарда	2 (0,5%)	0
Нестабильная стенокардия	2 (0,5%)	0
Артериосклероз коронарной артерии	1 (0,3%)	0
Застойная сердечная недостаточность	0	1 (0,3%)
Сердечно-легочная недостаточность	0	1 (0,3%)
Инфаркт миокарда	1 (0,3%)	0
Желудочковая тахикардия	1 (0,3%)	0
Нарушения со стороны сосудов	0	1 (0,3%)
Гипертензия	0	1 (0,3%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Острый холецистит	0	1 (0,3%)
Хронический холецистит	1 (0,3%)	0
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	2 (0,5%)	1 (0,3%)
Протрузия межпозвоночного диска	0	1 (0,3%)
Остеоартрит	1 (0,3%)	0
Тендинит	1 (0,3%)	0
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	0	1 (0,3%)
Почечная недостаточность	0	1 (0,3%)

Нарушения со стороны половой системы и молочной железы	0	1 (0,3%)
Доброкачественная гиперплазия простаты	0	1 (0,3%)
Общие нарушения и осложнения в месте введения дозы	0	3 (0,8%)
Дискомфорт в области грудной клетки	0	1 (0,3%)
Некардиальная боль в груди	0	2 (0,5%)
Травмы, отравления и осложнения процедур	2 (0,5%)	1 (0,3%)
Травма мениска	0	1 (0,3%)
Шрам	1 (0,3%)	0
Субдуральная гематома	1 (0,3%)	0

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

PT - предпочтительный термин;

версия MedDRA: 18.0;

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

Примечание: в таблице явления отсортированы по порядку SOC, согласованному на международном уровне, и алфавитному порядку PT.

3.3.3 Нежелательные явления, приведшие к прекращению участия.

Таблица 23

Количество (%) пациентов, у которых наблюдалось (наблюдалась) TEAE, которые приводили к окончательному прекращению лечения, указанное в зависимости от главного SOC и PT - популяция для оценки безопасности

Главный системно-органный класс Предпочтительный термин [n (%)]	Комбинация с постоянным соотношением	Инсулин гларгин
	(N=365)	(N=365)
Любые TEAE, приведшие к окончательному прекращению лечения	10 (2,7%)	3 (0,8%)
Инфекции и инвазии	1 (0,3%)	0
Пневмония	1 (0,3%)	0
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Доброкачественные новообразования желудочно-кишечного тракта	1 (0,3%)	0
Рак желчного пузыря	0	1 (0,3%)
Нарушения со стороны нервной системы	2 (0,5%)	0
Головокружение	1 (0,3%)	0
Потеря сознания, обусловленная гипогликемией	1 (0,3%)	0
Нарушения со стороны сердца	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Нестабильная стенокардия	1 (0,3%)	0
Сердечно-легочная недостаточность	0	1 (0,3%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	4 (1,1%)	0
Тошнота	4 (1,1%)	0
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния	0	1 (0,3%)
Беременность	0	1 (0,3%)
Исследования	1 (0,3%)	0
Увеличение массы	1 (0,3%)	0

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

PT - предпочтительный термин.

версия MedDRA: 18.0

n (%) - количество и процентная доля пациентов по меньшей мере с одним TEAE, приведшим к окончательному прекращению лечения.

Примечание: в таблице явления отсортированы по порядку SOC, согласованному на международном уровне, и алфавитному порядку PT.

3.3.4. Другие значительные нежелательные явления.

Местная переносимость.

Таблица 24

Количество (%) пациентов, у которых наблюдались реакции в участке инъекции на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

Источник явления Предпочтительный термин	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин гларгин (N=365)
Любые реакции в месте инъекции	0	2 (0,5%)
PT, закодированные на основании сообщенных исследователем терминов	0	2 (0,5%)
Прилив жара в месте инъекции	0	1 (0,3%)
Местная реакция на инъекцию	0	1 (0,3%)

ARAC - Комитет по оценке аллергических реакций, PT - предпочтительный термин.

Примечание: период "получения лечения" определен как время от первой инъекции IMP вплоть до 3 дней после последней инъекции IMP, независимо от введения неотложной терапии.

Аллергические реакции.

Таблица 25

Количество (%) пациентов с явлениями, признанными ARAC в качестве аллергических реакций на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

Зависимость с лечением в рамках исследования (по ARAC)	Категории диагноза по ARAC	Закодированный термин MedDRA (PT) для диагноза ARAC	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин Гларгин (N=365)
Всего	Любая категория	Любое явление	0	1 (0,3%)
		Другие	0	1 (0,3%)
		Аллергический ринит	0	1 (0,3%)
Не связано с IMP	Другие		0	1 (0,3%)
			0	1 (0,3%)
		Аллергический ринит	0	1 (0,3%)

ARAC - Комитет по оценке аллергических реакций, IMP - исследуемый медицинский продукт.

Примечание: период "получения лечения" определен как время от первой инъекции IMP вплоть до 3 дней после последней инъекции IMP, независимо от введения неотложной терапии.

Явления, относящиеся к поджелудочной железе.

Основные сердечно-сосудистые события.

Таблица 26

Количество (%) пациентов с явлениями, признанными САС как основные сердечно-сосудистые события, на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

n (%)	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин гларгин (N=365)
Любое	5 (1,4%)	4 (1,1%)
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	0	1 (0,3%)
Несмертельный инфаркт миокарда	2 (0,5%)	0
Несмертельный инсульт	0	0
Госпитализация из-за нестабильной стенокардии	0	0
Госпитализация из-за сердечной недостаточности	0	1 (0,3%)
Процедура реваскуляризации коронарных сосудов	5 (1,4%)	3 (0,8%)

САС - экспертный комитет по сердечно-сосудистым заболеваниям;

n (%) - количество и процентная доля пациентов с явлениями, признанными САС как основные сердечно-сосудистые события.

Примечание: период "получения лечения" определен как время от первой инъекции IMP вплоть до 3 дней после последней инъекции IMP, независимо от введения неотложной терапии.

PSAC не признавало ни одно из явлений как панкреатит. В дополнение, в данном исследовании не сообщалось ни об одном новообразовании в поджелудочной железе.

Повышенный уровень кальцитонина.

Таблица 27

Количество (%) пациентов с явлениями, сообщенными в форме АЕ для повышенного уровня кальцитонина (≥ 20 нг/л) на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

Предпочтительный термин	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин гларгин (N=365)
Любое	0	2 (0,5%)
Повышенное кровяное давление	0	2 (0,5%)

n(%) - количество и процентная доля пациентов с какими-либо случаями, сообщенными в форме АЕ для повышенного уровня кальцитонина ≥ 20 пг/мл вместе с дополнительной формой.

Примечание: период "получения лечения" определен как время от первой инъекции IMP вплоть до 3 дней после последней инъекции IMP, независимо от введения неотложной терапии.

Повышенный уровень ALT.

Таблица 28

Количество (%) пациентов с явлениями, сообщенными в форме АЕ для повышенного уровня ALT на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

Предпочтительный термин	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин гларгин (N=365)
Любое	1 (0,3%)	2 (0,5%)
Повышенные уровни аланинаминотрансферазы	0	2 (0,5%)
Повышенный уровень фермента печени	1 (0,3%)	0

n (%) - количество и процентная доля пациентов с любыми случаями, зарегистрированными в форме АЕ, для повышенных уровней ALT вместе с дополнительной формой.

Примечание: период "получения лечения" определен как время от первой инъекции IMP вплоть до 3 дней после последней инъекции IMP, независимо от введения неотложной терапии.

Явления, связанные с шприц-ручкой

Таблица 29

Количество (%) пациентов с явлениями, сообщенными в опроснике явлений, связанных со шприц-ручкой, на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин гларгин (N=365)
Любые явления, связанные со шприц-ручкой	11 (3,0%)	15 (4,1%)
Связано с клиническим явлением	0	0
Не связано с клиническим явлением	11 (3,0%)	15 (4,1%)

Клиническое явление - явление симптоматической гипогликемии, нежелательное явление гипергликемии или другое нежелательное явление, собранное в опроснике явлений, связанных со шприц-ручкой.

Примечание: период "получения лечения" определен как время от первой инъекции IMP вплоть до 3 дней после последней инъекции IMP, независимо от введения неотложной терапии.

3.3.5. Другие наблюдения, касающиеся безопасности - симптоматическая гипогликемия.

Обзор случаев симптоматической гипогликемии, зарегистрированных на предназначенной для этого странице eCRF и удовлетворяющих определением протокола, на протяжении периода "получения лечения" - популяция для оценки безопасности

	Комбинация с постоянным соотношением (N=365)	Инсулин Гларгин (N=365)
Общее число пациенто-лет воздействия.	201,9	208,6
Симптоматическая гипогликемия		
Количество пациентов с явлениями, n (%)	152 (41,6%)	161 (44,1%)
Количество пациентов с явлениями по пациенто-годам ^a	0,75	0,77
Количество явлений	639	910
Количество явлений по пациенто-годам ^b	3,17	4,36
Задокumentированная симптоматическая гипогликемия (глюкоза в плазме крови ≤ 70 мг/дл [3,9 ммоль/л])		
Количество пациентов с явлениями, n (%)	146 (40,0%)	155 (42,5%)
Количество пациентов с явлениями по пациенто-годам ^a	0,72	0,74
Количество явлений	612	880
Количество явлений по пациенто-годам ^b	3,03	4,22
Задокumentированная симптоматическая гипогликемия (глюкоза в плазме крови < 60 мг/дл [3,3 ммоль/л])		
Количество пациентов с явлениями, n (%)	89 (24,4%)	83 (22,7%)
Количество пациентов с явлениями по пациенто-годам ^a	0,44	0,40
Количество явлений	229	235
Количество явлений по пациенто-годам ^b	1,13	1,13
Вероятная симптоматическая гипогликемия		
Количество пациентов с явлениями, n (%)	13 (3,6%)	20 (5,5%)
Количество пациентов с явлениями по пациенто-годам ^a	0,06	0,10
Количество явлений	22	29
Количество явлений по пациенто-годам ^b	0,11	0,14
Тяжелая симптоматическая гипогликемия		
Количество пациентов с явлениями, n (%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)
Количество пациентов с явлениями по пациенто-годам ^a	0,02	<0,01
Количество явлений	5	1
Количество явлений по пациенто-годам ^b	0,02	<0,01

IMP - исследуемый медицинский продукт, eCRF - электронная индивидуальная регистрационная карта.

Пациенто-годы воздействия - рассчитаны как время от первой до последней инъекции IMP плюс 1 день.

^a - рассчитаны как количество пациентов с явлениями, деленное на общее число пациенто-лет воздействия.

^b - рассчитаны как количество явлений, деленное на общее число пациенто-лет воздействия.

Симптоматическая гипогликемия - симптоматическая гипогликемия, зарегистрированная на предназначенной для нее eCRF и удовлетворяющая определению протокола для тяжелой, или задокumentированной, или вероятной симптоматической гипогликемии.

Период "получения лечения" определен как время от первой инъекции IMP вплоть до 1 дня проявления симптоматической гипогликемии после последней инъекции IMP, независимо от введения неотложной терапии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции из

(a) 33 мкг/мл ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли и

(b) 100 ЕД/мл инсулина гларгина и/или его фармацевтически приемлемой соли для получения композиции для лечения сахарного диабета 2 типа,

где композицию вводят нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с метформином и/или его фармацевтически приемлемой солью.

2. Применение по п.1, где возраст пациента, подлежащего лечению, составляет по меньшей мере 50 лет.

3. Применение по п.1 или 2, где пациент, подлежащий лечению, имеет ожирение.

4. Применение по п.3, где пациент, подлежащий лечению, имеет индекс массы тела, составляющий по меньшей мере 30 кг/м², по меньшей мере 31 кг/м², по меньшей мере 32 кг/м² или по меньшей мере 33 кг/м².

5. Применение по любому из пп.1-4, где сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью метформина в отдельности.

6. Применение по п.5, где лечение с помощью по меньшей мере 1,5 г/день метформина не обеспечивает адекватный контроль сахарного диабета 2 типа.

7. Применение по любому из пп.1-6, где пациент, подлежащий лечению, имеет значение HbA1c в диапазоне по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8% или по меньшей мере 9% в пределах одного месяца до лечения композицией.

8. Применение по любому из пп.1-7, где пациент, подлежащий лечению, имеет концентрацию глюкозы в плазме крови натощак, составляющую по меньшей мере 7 ммоль/л, по меньшей мере 8 ммоль/л, по меньшей мере 9 ммоль/л, по меньшей мере 10 ммоль/л или по меньшей мере 11 ммоль/л в пределах одного месяца до лечения композицией.

9. Применение по любому из пп.1-8, где пациент, подлежащий лечению, имеет концентрацию глюкозы в плазме крови при самоконтроле, составляющую по меньшей мере 8 ммоль/л, по меньшей мере 9 ммоль/л, по меньшей мере 10 ммоль/л или по меньшей мере 11 ммоль/л в пределах одного месяца до лечения композицией.

10. Применение по любому из пп.1-9, где пациент, подлежащий лечению, имеет уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи, составляющий по меньшей мере 12 ммоль/л, по меньшей мере 13 ммоль/л, по меньшей мере 14 ммоль/л, по меньшей мере 15 ммоль/л, по меньшей мере 16 ммоль/л или по меньшей мере 17 ммоль/л в пределах одного месяца до лечения композицией.

11. Применение по любому из пп.1-10, где пациент, подлежащий лечению, имеет разницу между концентрацией глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи и концентрацией глюкозы в плазме крови за 30 мин до пробного приема пищи по меньшей мере 5 ммоль/л, по меньшей мере 5,5 ммоль/л, по меньшей мере 6 ммоль/л, по меньшей мере 6,5 ммоль/л или по меньшей мере 7 ммоль/л в пределах одного месяца до лечения композицией.

12. Применение по любому из пп.1-11, где пациент, подлежащий лечению, не получает агонист рецептора GLP-1 и/или инсулин.

13. Способ лечения сахарного диабета 2 типа, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей

(а) 33 мкг/мл ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли и

(б) 100 ЕД/мл инсулина гларгина и/или его фармацевтически приемлемую соль,

где композицию вводят в комбинации с метформином или/и его фармацевтически приемлемой солью.

14. Способ по п.13, в котором доза инсулина гларгина составляет от 0,25 до 1,5 ЕД/кг веса тела.

15. Способ по п.13, в котором доза ликсисенатида составляет от 0,05 до 0,5 мкг/кг веса тела.

16. Способ по любому из пп.13, в котором композицию вводят парентерально.

17. Применение комбинации, содержащей

(I) фармацевтическую композицию, содержащую

(а) 50 мкг/мл ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли и

(б) 100 ЕД/мл инсулина гларгина и/или его фармацевтически приемлемой соли; и

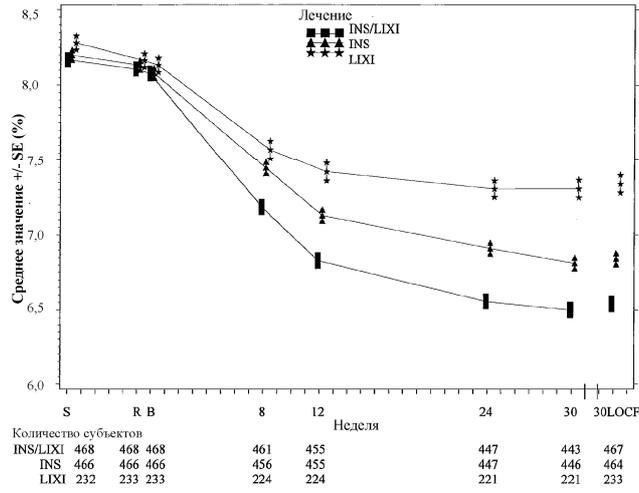
(II) фармацевтическую композицию, содержащую

(а) 33 мкг/мл ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли и

(б) 100 ЕД/мл инсулина гларгина и/или его фармацевтически приемлемой соли,

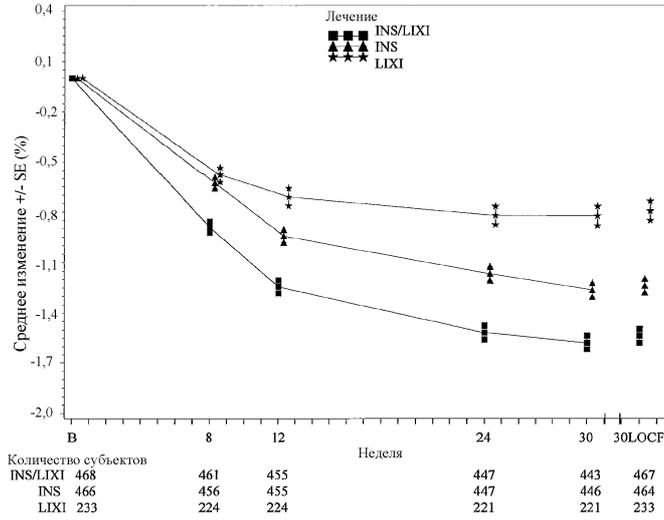
для получения лекарственного препарата для лечения сахарного диабета 2 типа, который вводят в комбинации с метформином и/или его фармацевтически приемлемой солью.

Среднее изменение уровня HbA1c (%) при визите - популяция mITT



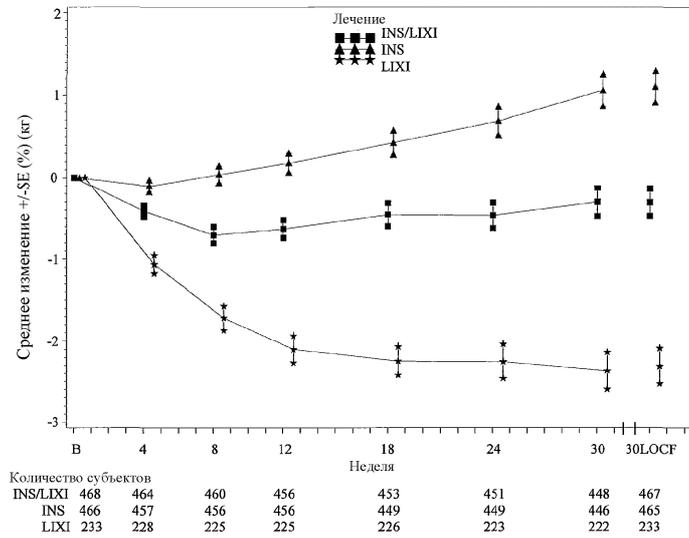
Фиг. 1

Среднее изменение уровня HbA1c (%) от начального момента времени при визите - популяция mITT



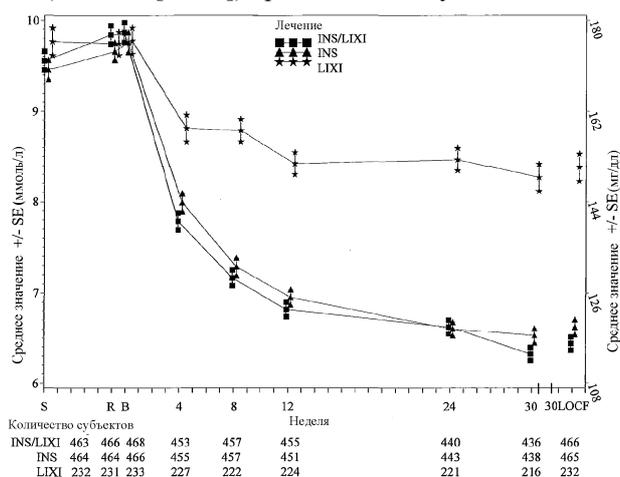
Фиг. 2

Средний вес тела (кг)



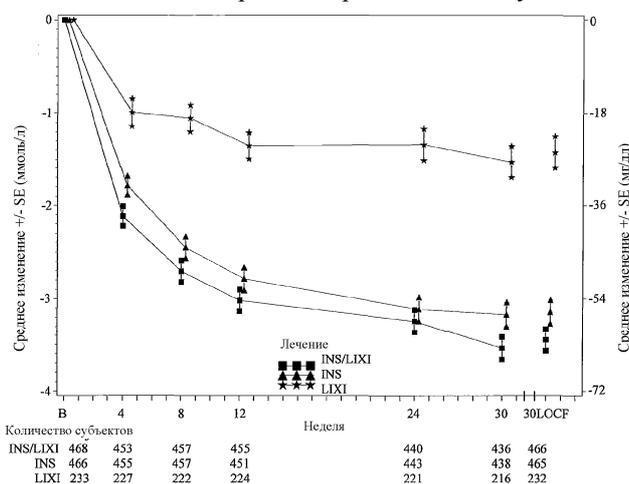
Фиг. 3

Среднее значение уровня глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л/[мг/дл]) при визите - популяция mITT



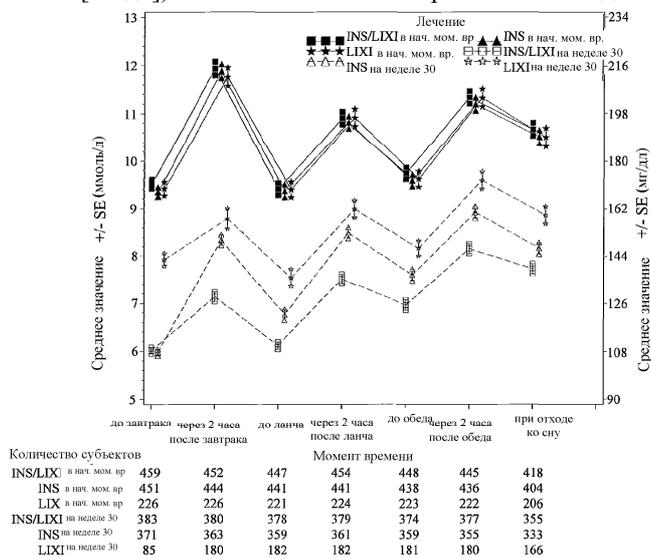
Фиг. 4

Среднее значение уровня глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л/[мг/дл]) от начального момента времени при визите - популяция mITT



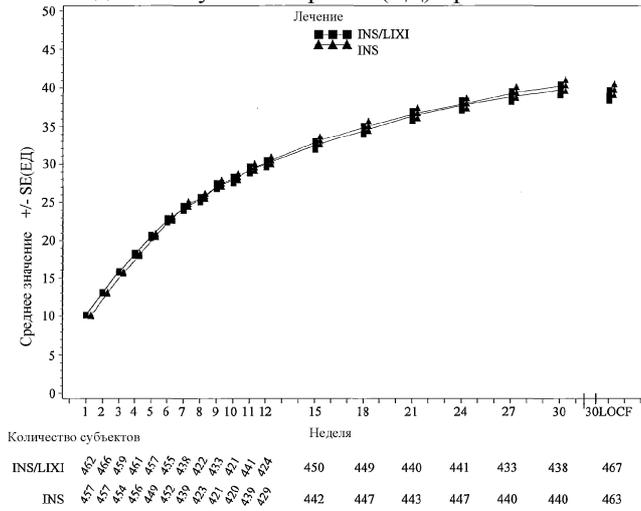
Фиг. 5

Средние значения концентрации SMPG в профиле по 7 моментам времени (ммоль/л/[мг/дл]) в начальный момент времени и на неделе 30



Фиг. 6

Среднее значение усредненной суточной дозы инсулина гларгина (ЕД) при визите



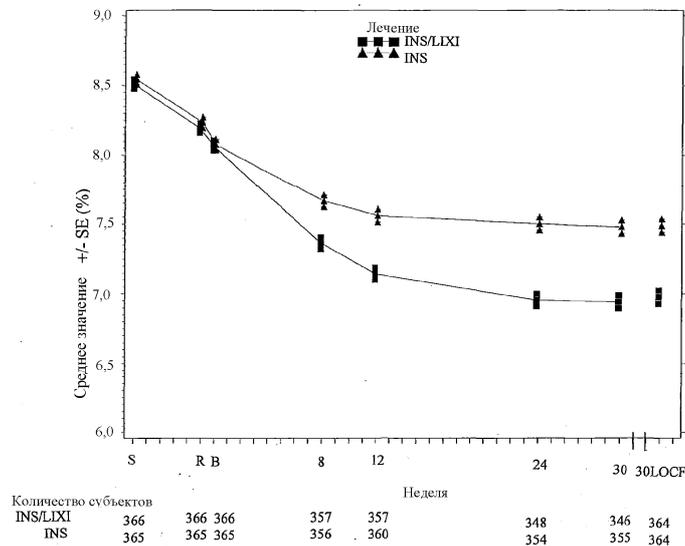
Фиг. 7

Графическое изображение плана исследования из примера 2



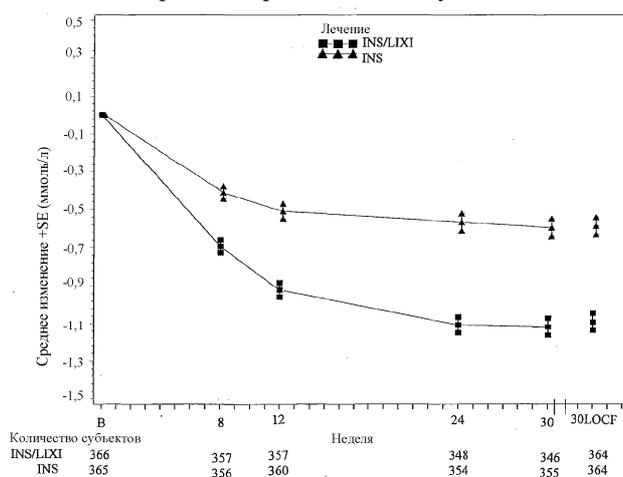
Фиг. 8

График среднего значения уровня HbA1c (%) при визите - популяция mITT



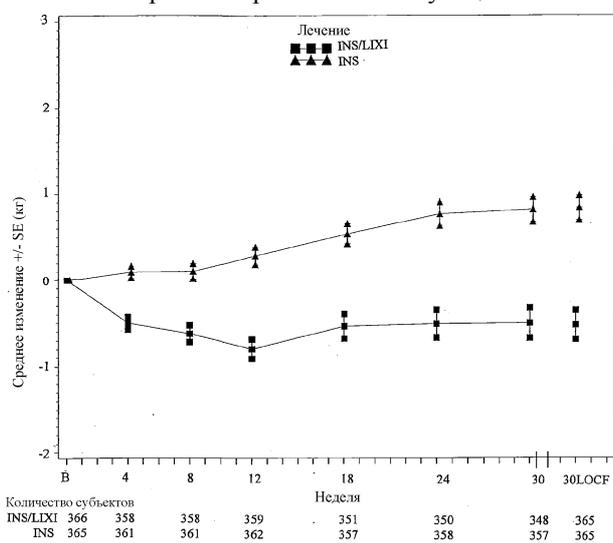
Фиг. 9

График изменения среднего значения HbA1c (%) от начального момента времени при визите - популяция mITT



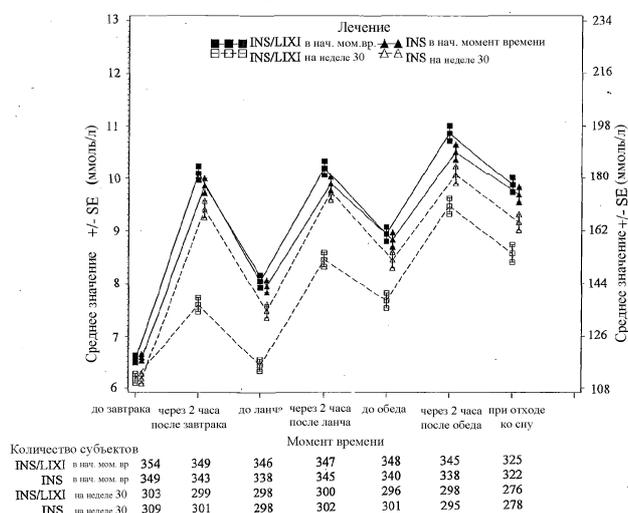
Фиг. 10

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



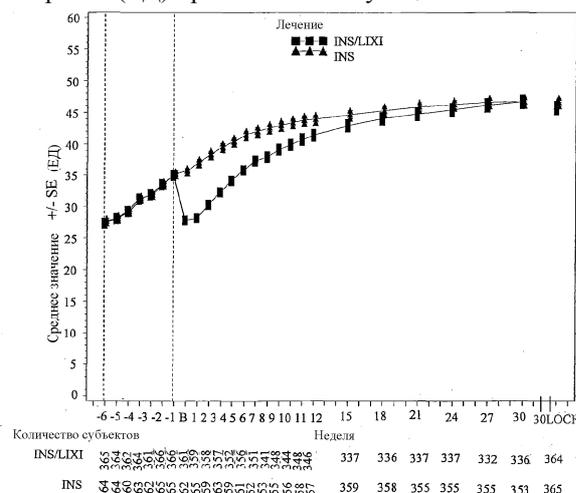
Фиг. 11

График средних значений уровней SMPG в профиле по 7 моментам времени в начальный момент времени и на 30 неделе - популяция mITT



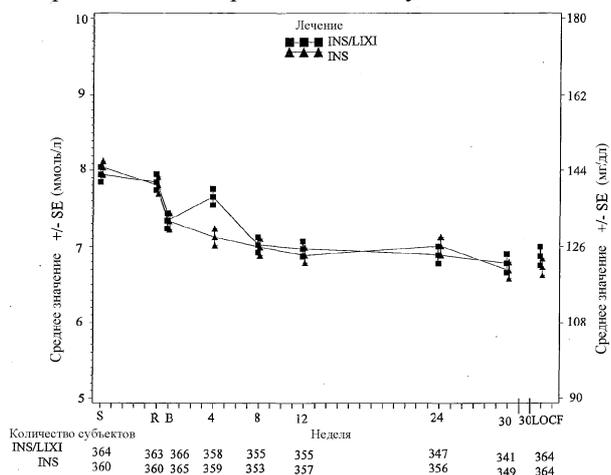
Фиг. 12

График средней суточной дозы инсулина гларгина (ЕД) при визите - популяция mITT



Фиг. 13

График среднего значения уровня глюкозы в плазме крови натощак при визите - популяция mITT



Фиг. 14

Графическое изображение плана исследования из примера 1



Фиг. 15