

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292017 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.21(51) Int. Cl. A61K 38/16 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.01.08

(54) КОАГОНИСТЫ ГЛЮКАГОНА И GLP-1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

(31) 62/959,698; 63/037,832; 63/089,386

(72) Изобретатель:

(32) 2020.01.10; 2020.06.11; 2020.10.08

Паркер Виктория, Робертсон Даррен,
Йермутус Лутц (GB)

(33) US

(86) PCT/EP2021/050227

(74) Представитель:

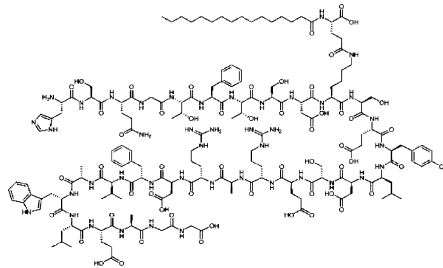
(87) WO 2021/140174 2021.07.15

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(71) Заявитель:

МЕДИММУН ЛИМИТЕД (GB)

(57) В данном документе предусмотрены способы улучшения гликемического контроля, снижения веса, уменьшения соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) и/или лечения диабетической болезни почек (DKD) у пациента-человека с DKD и сахарным диабетом 2 типа (T2DM), включающие введение пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона, например котадутида. В данном документе также предусмотрены способы улучшения гликемического контроля, снижения веса, уменьшения соотношения альбумин/креатинин в моче (UACR) и/или лечения хронической болезни почек (CKD) у пациента-человека, включающие введение пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона, например котадутида.

Молекулярная формула: C₁₀₇H₂₅₂N₄₂O₅₅

Молекулярная масса: 3728.03618

HisSerGlnGlyThrPheThrSerAspLys[Glu.C(O)C16]SerGluTyrLeuAspSerG
luArgAlaArgAspPheValAlaTrpValGluAlaGlyGly (SEQ ID NO:4)

A1

202292017

202292017

A1

**КОАГОНИСТЫ ГЛЮКАГОНА И GLP-1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
ПОЧЕК И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА
ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В
ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ**

[0001] Содержание перечня последовательностей, поданного в электронном виде в текстовом файле в формате ASCII (название: SequenceListing.txt; Размер: 1809 байт и дата создания: 8 октября 2020 года), который был подан вместе с настоящей заявкой, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Частота случаев ожирения и диабета возрастает в колоссальных масштабах. Диабет характеризуется высокими уровнями глюкозы в крови, обусловленными дефектами при выработке инсулина, действии инсулина или и тем, и другим. На сахарный диабет 2 типа (T2DM) приходится от примерно 90 до 95 процентов всех диагностированных случаев диабета, и риск диабета 2 типа возрастает с увеличением веса тела. Распространенность T2DM в три-семь раз выше у тех, кто страдает ожирением, чем у взрослых с нормальным весом, и он в 20 раз более вероятен у лиц с индексом массы тела (BMI), превышающим 35 кг/м². Во многих случаях T2DM значительная потеря веса тела (как правило 5% от веса тела или больше) может способствовать улучшению в отношении гликемического контроля, риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровня смертности. Многие существующие виды терапии T2DM направлены на снижение уровня глюкозы в крови. Тем не менее, существует большая неудовлетворенная потребность в видах лечения, которые бы обеспечивали улучшение в отношении гликемического контроля и способствовали бы снижению веса тела, модифицирующему течение заболевания. Почечная недостаточность, связанная с хронической гипергликемией и гипертонией, часто встречается у пациентов с длительно существующим T2DM и часто усугубляется ожирением.

[0003] Распространенность хронической болезни почек (СКД) увеличивается параллельно с ростом распространенности T2DM и ожирения, а также со старением населения. Заболевания почек являются девятой по распространенности причиной смерти в странах с высоким уровнем дохода во всем мире. Диабетическая болезнь почек (DKD) является наиболее распространенной причиной СКД, на которую приходится 30-50% случаев и от которой страдают более 280 миллионов пациентов во всем мире.

[0004] Поскольку специализированные виды лечения DKD ограничены, для этой группы пациентов существует большая неудовлетворенная потребность. Эти пациенты получают пользу от лекарственных препаратов, которые могут обеспечить как улучшение

гликемического контроля, так и снижение веса. Лечение СКД у пациентов без диабета, а также у пациентов с диабетом также необходимо.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В данном документе предусмотрены способы улучшения гликемического контроля, снижения веса, уменьшения соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) и/или лечения хронической болезни почек (СКД) у пациента-человека с СКД. Способы включают введение пациенту эффективного количества пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида (SEQ ID NO:4)).

[0006] В некоторых аспектах способ лечения СКД у пациента-человека включает введение пациенту достаточного количества котадутида (SEQ ID NO:4) для лечения DKD.

[0007] В некоторых аспектах способ уменьшения соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) у пациента-человека с СКД включает введение пациенту достаточного количества котадутида (SEQ ID NO:4) для уменьшения UACR.

[0008] В некоторых аспектах способ снижения веса тела у пациента-человека с СКД включает введение пациенту достаточного количества котадутида (SEQ ID NO:4) для снижения веса тела.

[0009] В некоторых аспектах способ улучшения гликемического контроля у пациента-человека с СКД включает введение пациенту достаточного количества котадутида (SEQ ID NO:4) для улучшения гликемического контроля.

[0010] В некоторых аспектах у пациента-человека с СКД имеется диабет. В некоторых аспектах диабет представляет собой диабет 2 типа. В некоторых аспектах у пациента-человека с СКД отсутствует диабет.

[0011] В данном документе предусмотрены способы улучшения гликемического контроля, снижения веса, уменьшения соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) и/или лечения диабетической болезни почек (DKD) у пациента-человека с DKD или почечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа (T2DM). Способы включают введение пациенту эффективного количества пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида (SEQ ID NO:4)).

[0012] В некоторых аспектах способ лечения диабетической болезни почек (DKD) у пациента-человека с сахарным диабетом 2 типа (T2DM) включает введение пациенту достаточного количества котадутида (SEQ ID NO:4) для лечения DKD.

[0013] В некоторых аспектах способ уменьшения соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) у пациента-человека с T2DM и DKD включает введение пациенту достаточного количества котадутида (SEQ ID NO:4) для уменьшения UACR.

[0014] В некоторых аспектах способ снижения веса тела у пациента-человека с T2DM и DKD включает введение пациенту достаточного количества котадутида (SEQ ID NO:4) для снижения веса тела.

[0015] В некоторых аспектах способ улучшения гликемического контроля у пациента-человека с T2DM и DKD включает введение пациенту достаточного количества котадутида (SEQ ID NO:4) для улучшения гликемического контроля.

[0016] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, котадутид вводят в начальной дозе, составляющей по меньшей мере 20 мкг в день, необязательно в дозе, составляющей приблизительно 50 мкг в день, а затем вводят во второй более высокой дозе.

[0017] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, котадутид вводят в третьей дозе после введения второй дозы, при этом третья доза выше второй дозы, при этом необязательно третья доза не превышает 600 мкг в день или при этом третья доза не превышает 300 мкг в день.

[0018] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, котадутид вводят в третьей дозе после введения второй дозы, необязательно в четвертой дозе после введения третьей дозы и необязательно в пятой дозе после введения четвертой дозы, при этом третья доза превышает вторую дозу, четвертая доза, если она присутствует, превышает третью дозу, пятая доза, если она присутствует, превышает пятую дозу, и шестая доза, если она присутствует, превышает четвертую дозу.

[0019] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, начальную дозу вводят ежедневно в течение от приблизительно 4 дней до приблизительно 14 дней.

[0020] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, доза котадутида не превышает 600 мкг в день или не превышает 300 мкг в день.

[0021] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, котадутид вводят в начальной дозе 50 мкг в день в течение 14 дней, а затем во второй дозе 100 мкг в день. В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, котадутид вводят во второй дозе 100 мкг в день в течение 14-28 дней (например, 14 дней, 21 день или 28 дней), а затем в третьей дозе 200 мкг в день. В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами,

предусмотренными в данном документе, котадутид вводят в третьей дозе 200 мкг в день в течение 14 дней, а затем в четвертой дозе 400 мкг в день. В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, котадутид вводят в четвертой дозе 400 мкг в день в течение 14 дней, а затем в пятой дозе 600 мкг в день.

[0022] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, котадутид вводят в начальной дозе 50 мкг в день в течение 4 дней, а затем во второй дозе 100 мкг в день. В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, котадутид вводят во второй дозе 100 мкг в день в течение 7 дней, а затем в третьей дозе 200 мкг в день. В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, котадутид вводят в третьей дозе 200 мкг в день, а затем в четвертой дозе 300 мкг в день.

[0023] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, котадутид вводят в начальной дозе, составляющей 100 мкг в день в течение 7 дней, во второй дозе, составляющей 200 мкг в день в течение следующих 7 дней и впоследствии в дозе, составляющей 300 мкг в день.

[0024] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, котадутид вводят путем инъекции, при этом необязательно введение осуществляется подкожно.

[0025] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает уменьшение площади под кривой (AUC)_{0-4 часа} уровня глюкозы в плазме крови во время теста толерантности к смешанной пище (ММТТ) у пациента. Снижение может произойти через 3 недели, в течение 12 недель, в течение 14 недель или в течение 26 недель после первоначального введения котадутида. В некоторых аспектах введение обеспечивает уменьшение AUC глюкозы в плазме крови во время ММТТ на по меньшей мере 15%, например, в течение 32 дней. В некоторых аспектах введение обеспечивает уменьшение AUC глюкозы в плазме крови во время ММТТ на по меньшей мере 20%, например, в течение 32 дней. В некоторых аспектах введение обеспечивает уменьшение AUC глюкозы в плазме крови во время ММТТ на по меньшей мере 25%, например, в течение 32 дней. В некоторых аспектах введение обеспечивает уменьшение AUC глюкозы в плазме крови во время ММТТ на 15-30%, 20-30% или 25-30%, например, в течение 32 дней. В некоторых аспектах введение обеспечивает уменьшение AUC глюкозы в плазме крови во время ММТТ на 15-40%, 20-40% или 25-40%, например, в течение 32 дней. В некоторых аспектах

введение обеспечивает уменьшение AUC глюкозы в плазме крови во время ММТТ на 15-50%, 20-50% или 25-50%, например, в течение 32 дней.

[0026] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает уменьшение уровня гемоглобина A1c (HbA1c) у пациента. Снижение может произойти через 3 недели, в течение 12 недель, в течение 14 недель или в течение 26 недель после первоначального введения котадутида.

[0027] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает уменьшение уровня глюкозы в плазме крови натощак (FPG) у пациента. Снижение может произойти через 3 недели, в течение 12 недель, в течение 14 недель или в течение 26 недель после первоначального введения котадутида.

[0028] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает уменьшение AUC₀₋₂₄ уровня глюкозы во время непрерывного мониторинга уровня глюкозы (CGM) у пациента. Снижение может произойти через 3 недели, в течение 12 недель, в течение 14 недель или в течение 26 недель после первоначального введения котадутида.

[0029] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает уменьшение гипергликемических уровней глюкозы у пациента. Снижение может произойти через 3 недели, в течение 12 недель, в течение 14 недель или в течение 26 недель после первоначального введения котадутида.

[0030] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает уменьшение частоты использования инсулина пациентом. Снижение может произойти через 3 недели, в течение 12 недель, в течение 14 недель или в течение 26 недель после первоначального введения котадутида.

[0031] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает увеличение количества времени, в течение которого у пациента сохраняются эугликемические уровни глюкозы. Количество времени может быть измерено в течение периода 7 дней.

[0032] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает улучшение в отношении инсулинорезистентности у пациента, при этом инсулинорезистентность необязательно измеряют с использованием гомеостатической модели оценки

инсулинорезистентности (HOMA-IR) и/или индекса MATSUDA. В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает улучшение функции бета-клеток у пациента.

[0033] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает лечение DKD у пациента. В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает лечение СКД у пациента.

[0034] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает уменьшение соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) у пациента. В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает уменьшение UACR более эффективно, чем семаглутид обеспечивает уменьшение UACR. В некоторых аспектах введение обеспечивает уменьшение UACR у пациента на по меньшей мере 40%, например, в течение 32 дней. В некоторых аспектах введение обеспечивает уменьшение UACR у пациента на по меньшей мере 45%, например, в течение 32 дней. В некоторых аспектах введение обеспечивает уменьшение UACR у пациента на по меньшей мере 50%, например, в течение 32 дней. В некоторых аспектах введение обеспечивает уменьшение UACR у пациента на 40-60%, 45-60% или 50-60%, например, в течение 32 дней. В некоторых аспектах введение обеспечивает уменьшение UACR у пациента на 40-75%, 45-75% или 50-75%, например, в течение 32 дней.

[0035] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает уменьшение веса тела пациента. Вес тела может быть снижен на по меньшей мере 3%. Вес тела может быть снижен на по меньшей мере 5% или на по меньшей мере 10%. Вес тела может быть снижен на 3-15%, на 5-15% или на 10-15%. Вес тела может быть снижен на 3-20%, на 5-20% или на 10-20%. Вес тела может быть снижен на 3-25%, на 5-25% или на 10-25%. Вес тела может быть снижен на 3-30%, на 5-30% или на 10-30%.

[0036] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение обеспечивает улучшение гликемического контроля у пациента.

[0037] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение осуществляется в течение по

меньшей мере двух недель, в течение по меньшей мере 12 недель, в течение по меньшей мере 14 недель или в течение по меньшей мере 26 недель.

[0038] В некоторых аспектах, которые можно комбинировать с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, введение является дополнением к режиму питания и физической нагрузке.

[0039] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) у пациента до введения составляет <90 мл/мин./ $1,73$ м². В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, eGFR у пациента до введения составляет <60 мл/мин./ $1,73$ м². В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, eGFR у пациента до введения составляет ≥ 20 мл/мин./м². В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, eGFR у пациента до введения составляет ≥ 30 мл/мин./м².

[0040] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, у пациента имеется микро- или макроальбуминурия.

[0041] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, HbA_{1c} у пациента до введения составляет $< 8,0\%$.

[0042] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, индекс массы тела (BMI) у пациента до введения составляет ≥ 23 кг/м² или ≥ 25 кг/м².

[0043] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, BMI у пациента до введения составляет ≤ 40 кг/м².

[0044] В некоторых аспектах, которые могут быть объединены с любыми другими аспектами, предусмотренными в данном документе, UACR у пациента до введения составляет >3 мг/ммоль.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ/ФИГУР

[0045] На фиг. 1 показана химическая структура, химическая формула (C₁₆₇H₂₅₂N₄₂O₅₅) и молекулярная масса (3728,09) котадутида (MEDI0382; SEQ ID NO:4).

[0046] На фиг. 2 представлена блок-схема исследования фазы 2а котадутида ("MEDI0382") у пациентов с T2DM и почечной недостаточностью. (См. пример 2).

[0047] На фиг. 3 показаны концентрации глюкозы в плазме крови (мг/дл) во ходе тестов на толерантность к смешанной пище (ММТТ) в группе пациентов с назначенным лечением (ИТТ). (См. пример 2).

[0048] На фиг. 4 показано процентное изменение веса (кг) с дня 1 по день 60 в ИТТ-популяции. (См. пример 2).

[0049] На фиг. 5 показан процент времени пребывания при различных диапазонах уровня глюкозы во время непрерывного мониторинга уровня глюкозы (CGM) во время лечения в течение 32 дней дозирования в ИТТ-популяции. (См. пример 2).

[0050] На фиг. 6 показано уменьшение уровня гипогликемии в группе получения котадутида, вероятно, из-за коррекции дозы инсулина. (См. пример 2).

[0051] На фиг. 7 показано среднее изменение соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) по сравнению с исходным уровнем у субъектов с микро- или макроальбуминурией на исходном уровне. (См. пример 2).

[0052] На фиг. 8 показано изменение eGFR от исходного уровня до дня 60 в ИТТ-популяции. (См. пример 2).

[0053] На фиг. 9 показано среднее геометрическое значение уровня котадутида и отдельные концентрации в плазме крови перед введением дозы (C_{trough}). (См. пример 2).

[0054] На фиг. 10 показано изменение общей суточной дозы инсулина со дня -2 (исходный уровень) до дня 40 у участников с дозой инсулина по меньшей мере 20 ЕД/день. (См. пример 2).

[0055] На фиг. 11 представлена блок-схема исследования фазы 2b котадутида у пациентов с T2DM и диабетической болезнью почек (DKD). В дополнение к 12-недельному первичному анализу может быть выполнен 14-недельный анализ. (См. пример 3).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0056] На всем протяжении настоящего изобретения форма единственного числа объекта относится к одному или нескольким таким объектам; например, подразумевается, что "полинуклеотид" представляет собой один или несколько полинуклеотидов. В связи с этим формы единственного числа, выражения "один или несколько" и "по меньшей мере один" можно использовать в данном документе взаимозаменяемо.

[0057] Кроме того, сочетание союзов "и/или", в случае его использования в данном документе, следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без него. Таким образом, подразумевается, что термин "и/или", используемый в данном документе в такой фразе, как "А и/или В", включает "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогично

подразумевается, что термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В, и/или С", охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

[0058] Следует понимать, что какие бы аспекты ни описывались в данном документе формулировкой "содержащий", также предусмотрены другие аналогичные аспекты, описываемые терминами "состоящий из" и/или "состоящий по сути из". Пептид, "содержащий" конкретную аминокислотную последовательность, относится к пептиду, содержащему аминокислотную последовательность, где пептид может содержать дополнительные аминокислоты или другие модификации аминокислотной последовательности или не содержать их. Пептид, "состоящий из" конкретной аминокислотной последовательности, относится к пептиду, содержащему только данную аминокислотную последовательность, но не дополнительные аминокислоты или другие модификации аминокислотной последовательности. Пептид, "содержащий" аминокислотную последовательность, "состоящую из" конкретной аминокислотной последовательности, относится к пептиду, содержащему аминокислотную последовательность, а не дополнительные аминокислоты; однако пептид может содержать другие модификации аминокислотной последовательности (например, ацильный фрагмент или пальмитоильный фрагмент).

[0059] Следует понимать, что в тех случаях, когда аспекты описаны в данном документе с использованием формулировки "приблизительно" в отношении числа, аналогичные аспекты, относящиеся к указанному числу (без "приблизительно"), также предусмотрены.

[0060] Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое общеизвестно специалисту средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Например, the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; the Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press и Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, обеспечивают специалиста общим словарем многих терминов, используемых в настоящем изобретении.

[0061] Единицы измерения, префиксы и символы обозначены в их форме, которая принята согласно Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Если не указано иное, то аминокислотные последовательности записаны слева направо в направлении от аминоконца к карбоксиконцу. Приведенные в данном документе заголовки не ограничивают различные

аспекты настоящего изобретения, которые могут обеспечиваться ссылкой на описание в целом. Исходя из этого, термины, определение которых приводится непосредственно ниже, более полно определяются ссылкой на описание во всей его полноте.

[0062] Подразумевается, что используемый в данном документе термин "полипептид" охватывает "полипептид" в единственном числе, а также "полипептиды" во множественном числе, и содержит любую цепь или цепи из двух или более аминокислот. Таким образом, используемые в данном документе термины "пептид", "пептидная субъединица", "белок", "аминокислотная цепь", "аминокислотная последовательность" или любой другой термин, используемый для обозначения цепи или цепей из двух или более аминокислот, включены в определение "полипептид", даже несмотря на то, что каждый из этих терминов может иметь более конкретное значение. Термин "полипептид" можно использовать вместо любого из этих терминов или взаимозаменяемо с ними. Термин дополнительно включает полипептиды, которые подверглись посттрансляционным или постсинтетическим модификациям, например, конъюгации пальмитоильной группы, гликозилированию, ацетилированию, фосфорилированию, амидированию, дериватизации с помощью известных защитных/блокирующих групп, протеолитическому расщеплению или модификации с помощью не встречающихся в природе аминокислот.

[0063] Более конкретно, термин "пептид", используемый в данном документе, охватывает полноразмерные пептиды и их фрагменты, варианты или производные, например, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, длиной в 29, 30 или 31 аминокислоту). "Пептид", раскрытый в данном документе, например, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона, может представлять собой часть слитого полипептида, содержащего дополнительные компоненты, такие как, например, Fc-домен или домен альбумина, для увеличения периода полувыведения. Пептид, описанный в данном документе, также может быть дериватизирован посредством целого ряда различных способов. Пептид, описанный в данном документе, может содержать модификации, включая, например, конъюгацию пальмитоильной группы.

[0064] Используемые в данном документе термины "котадутид" и "MEDI0382" относятся к пептиду со структурой, показанной на фиг. 1.

[0065] Термин "выделенный" относится к состоянию, при котором пептиды или нуклеиновые кислоты будут в целом соответствовать настоящему изобретению. Выделенные пептиды и выделенные нуклеиновые кислоты не будут содержать или практически не будут содержать материал, с которым они ассоциированы в природных условиях, например, другие пептиды или нуклеиновые кислоты, с которыми они встречаются в их природной среде или среде, в которой их получают (например, клеточной

культуре), если такое получение проводят посредством технологии рекомбинантных ДНК, осуществляемой на практике *in vitro* или *in vivo*. Пептиды и нуклеиновую кислоту можно составлять с разбавителями или вспомогательными веществами и оставлять выделенными для практических целей – например, пептиды, как правило, будут смешивать с желатином или другими носителями, в случае применения для покрытия микротитрационных планшетов для применения в иммуноанализах, или будут смешивать с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями при применении в диагностике или терапии.

[0066] "Рекомбинантный" пептид относится к пептиду, полученному посредством технологии рекомбинантных ДНК. Полученные рекомбинантным путем пептиды, экспрессируемые в клетках-хозяевах, считаются выделенными для целей настоящего изобретения, поскольку представляют собой нативные или рекомбинантные полипептиды, которые были отделены, фракционированы или частично или в значительной степени очищены посредством любой подходящей методики.

[0067] Термины "фрагмент", "аналог", "производное" или "вариант" в контексте пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона, подразумевают любой пептид, у которого сохраняется по меньшей мере некоторая необходимая активность, например, связывание с рецепторами глюкагона и/или GLP-1. Предусмотренные в данном документе фрагменты пептидов, являющихся агонистами GLP-1/глюкагона, включают фрагменты, подвергнутые протеолитическому расщеплению, фрагменты, подвергнутые делеции, которые характеризуются необходимыми свойствами в ходе экспрессии, очистки и/или введения субъекту.

[0068] Используемый в данном документе термин "вариант" относится к пептиду, который отличается от упомянутого пептида вследствие аминокислотных замен, делеций, вставок и/или модификаций. Варианты можно получать с применением известных из уровня техники методик мутагенеза. Варианты могут также или в качестве альтернативы содержать другие модификации – например, пептид может быть конъюгирован или связан, например, слит с гетерологичной аминокислотной последовательностью или другим фрагментом, например, для увеличения периода полувыведения, растворимости или стабильности. Примеры фрагментов, подлежащих конъюгации или связыванию с пептидом, предусмотренным в данном документе, включают без ограничения альбумин, Fc-область иммуноглобулина, полиэтиленгликоль (PEG) и т. п. Пептид может быть также конъюгирован или получен в виде связанного с линкером или другой последовательностью для облегчения синтеза, очистки или идентификации пептида (например, 6-His) или для усиления связывания полипептида с твердой подложкой.

[0069] Термины "композиция" или "фармацевтическая композиция" относятся к композициям, содержащим предусмотренный в данном документе пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона, вместе, например, с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями, для введения субъекту, нуждающемуся в лечении, например, субъекту-человеку с T2DM и почечной недостаточностью.

[0070] Термин "фармацевтически приемлемый" относится к композициям, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для контакта с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности или других осложнений в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

[0071] "Эффективное количество" представляет собой такое количество средства, предусмотренного в данном документе (например, пептида, являющегося агонистом рецептора GLP-1/глюкагона, такого как котадутид), введение которого субъекту либо в виде однократной дозы, либо в виде части серии доз является эффективным для лечения, например, для улучшения гликемического контроля, снижения веса и/или лечения T2DM у субъектов с почечной недостаточностью.

[0072] Используемые в данном документе термины "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемо. Субъектом может быть животное. В некоторых аспектах настоящего изобретения субъектом является млекопитающее, такое как отличное от человека животное (например, корова, свинья, лошадь, кошка, собака, крыса, мышь, обезьяна или другой примат и т.д.). В некоторых аспектах настоящего изобретения субъектом является макак-крабод. В некоторых аспектах настоящего изобретения субъектом является человек.

[0073] Используемый в данном документе термин "субъект, нуждающийся в этом" или "пациент, нуждающийся в этом" обозначают индивидуума, для которого лечение является необходимым, например, субъекта, нуждающегося в улучшенном гликемическом контроле, снижении веса тела и/или лечении T2DM у субъектов с почечной недостаточностью.

[0074] Такие термины, как "осуществление лечения", или "лечение", или "лечить" относятся к терапевтическим мерам, посредством которых излечивается диагностированное патологическое состояние или нарушение и/или останавливается его прогрессирование. Такие термины, как "предупреждение", относятся к профилактическим или предупредительным мерам, посредством которых предупреждается и/или замедляется развитие целевого патологического состояния или нарушения. Таким образом, нуждающиеся в лечении включают тех, у кого уже имеется заболевание или состояние.

Нуждающиеся в предупреждении включают тех, кто склонен к развитию заболевания или состояния, и тех, у кого необходимо предупредить развитие заболевания или состояния.

[0075] Такие термины, как "снижение тяжести", относятся к терапевтическим мерам, с помощью которых замедляют или ослабляют симптомы диагностированного патологического состояния или нарушения.

[0076] Как используется в данном документе, "пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона" представляет собой химерный пептид, который характеризуется активностью в отношении рецептора глюкагона, составляющей по меньшей мере приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или более по сравнению с нативным глюкагоном, и также характеризуется активностью в отношении рецептора GLP-1, составляющей по меньшей мере приблизительно 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или более по сравнению с нативным GLP-1, в условиях анализа 1.

[0077] Используемый в данном документе термин "нативный глюкагон" относится к встречающемуся в природе глюкагону, например глюкагону человека, содержащему последовательность под SEQ ID NO:1. Термин "нативный GLP-1" относится к встречающемуся в природе GLP-1, например, GLP-1 человека, и является общим термином, который охватывает, например, GLP-1(7-36) амид (SEQ ID NO: 2), GLP-1(7-37) кислоту (SEQ ID NO: 3) или смесь этих двух соединений. Подразумевается, что используемая в данном документе общая ссылка на "глюкагон" или "GLP-1" в отсутствие любого дополнительного обозначения означает нативный глюкагон человека или нативный GLP-1 человека соответственно. Если не указано иное, "глюкагон" относится к глюкагону человека, а "GLP-1" относится к GLP-1 человека.

II. ПЕПТИДЫ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ АГОНИСТАМИ GLP-1/ГЛЮКАГОНА

[0078] В данном документе предусмотрены пептиды, которые связываются как с рецептором глюкагона, так и с рецептором GLP-1. Иллюстративные пептиды, такие как котадутид (G933; MEDI0382) представлены в WO 2014/091316 и WO 2017/153575, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид представляет собой котадутид, то есть, линейный пептид из 30 аминокислот с последовательностью HSQGTFTSDX₁₀SEYLDSEARDFVAWLEAGG-кислота, где X₁₀ = лизин с пальмитоиловой группой, конъюгированной с эpsilon-атомом азота посредством линкера гамма-глутаминовой кислоты (т. е. K(gE-palm)) (SEQ ID NO:4) (см. фигуру 1). В некоторых аспектах пептиды, предусмотренные в данном документе, являются коагонистами активности в отношении глюкагона и GLP-1. Такие пептиды обозначаются в данном документе как пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона. Предусмотренные в

данном документе пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона, характеризуются активностью GLP-1 и глюкагона в оптимальных соотношениях для содействия потере веса, предупреждению набора веса или поддержанию необходимого веса тела, а также характеризуются оптимальной растворимостью, способностью к составлению и стабильностью. В некоторых аспектах пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона, предусмотренные в данном документе, являются активными в отношении рецепторов GLP1 человека и глюкагона человека. В некоторых аспектах раскрытые пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона, характеризуются необходимыми специфическими активностями в отношении рецепторов глюкагона и GLP-1 и характеризуются необходимыми относительными специфическими активностями для содействия потере веса.

[0079] Котадутид содержит остаток глутамата в положении 12 и сохраняет устойчивую активность в отношении рецепторов как глюкагона, так и GLP-1. Соответствующий остаток в эксендине-4 (эксенатид) и глюкагоне представляет собой лизин, а в GLP-1 – серин. Хотя считается, что данный остаток не контактирует с рецептором, изменение заряда с положительного на отрицательный может модифицировать смежное окружение. Кроме того, котадутид имеет остаток глутамата в положении 27. Остаток 27 представляет собой лизин в эксендине-4, и представляет собой незаряженный гидрофобный остаток в GLP1 (валин) и глюкагоне (метионин). Лизин эксендина-4 вступает в электростатическое взаимодействие с рецептором GLP1 по остаткам Glu127 и Glu24 (C.R. Underwood *et al J Biol Chem* 285 723-730 (2010); S. Runge *et al J Biol Chem* 283 11340-11347 (2008)). Несмотря на то, что можно ожидать потерю активности GLP1R в случае, когда заряд в положении 27 изменяется на отрицательный, данное изменение является совместимым с активностью котадутида в отношении GLP1R.

[0080] Для увеличения периода полувыведения котадутид пальмитоилирован посредством связывания с сывороточным альбумином, что снижает его склонность к почечному клиренсу.

[0081] В качестве альтернативы или в дополнение раскрытый в данном документе пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона, может быть связан с гетерологичным фрагментом, например, для продления периода полувыведения. Гетерологичный фрагмент может представлять собой белок, пептид, домен белка, линкер, органический полимер, неорганический полимер, полиэтиленгликоль (PEG), биотин, альбумин, сывороточный альбумин человека (HSA), часть, отвечающую за связывание FcRn с HSA, антитело, домен антитела, фрагмент антитела, одноцепочечное антитело, доменное антитело, альбуминсвязывающий домен, фермент, лиганд, рецептор, связывающий пептид,

каркасную структуру, отличную от каркасной структуры на основе FnIII, эпитопную метку, рекомбинантный полипептидный полимер, цитокин или комбинацию двух или более таких фрагментов.

[0082] Котадутид можно вводить в виде постепенно подбираемой дозы, например, в начальной дозе, затем во второй более высокой дозе и после этого необязательно в третьей более высокой дозе. Начальную дозу и необязательно вторую дозу можно вводить в течение от приблизительно 7 дней до приблизительно 28 дней (например, от приблизительно 7 дней до приблизительно 14 дней). Начальная доза может составлять по меньшей мере 20 мкг в день для введения. Самая высокая доза (например, вторая доза или третья доза) может представлять собой дозу, не превышающую 600 мкг в день. Самая высокая доза (например, вторая доза или третья доза) может представлять собой дозу, не превышающую 300 мкг в день.

III. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕПТИДОВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ АГОНИСТАМИ GLP-1/ГЛЮКАГОНА

[0083] Пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона, для путей применения, предусмотренных в данном документе, можно получить с помощью любого подходящего способа. Например, в некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона, для путей применения, предусмотренных в данном документе, синтезируют химическим путем с помощью способов, хорошо известных специалистам средней квалификации в данной области техники, например, с помощью твердофазного синтеза, описанного в Merrifield (1963, *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-2154). Твердофазный пептидный синтез можно осуществлять, например, с применением автоматических синтезаторов, с применением стандартных реагентов, например, как объяснено в примере 1 из WO 2014/091316, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0084] В качестве альтернативы пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона, для путей применения, предусмотренных в данном документе, можно получить рекомбинантным путем с применением подходящей комбинации вектор/клетка-хозяин, как хорошо известно специалисту средней квалификации в данной области техники. Доступно множество способов рекомбинантного получения пептидов, являющихся агонистами GLP-1/глюкагона. В целом полинуклеотидную последовательность, кодирующую пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона, вставляют в соответствующее средство экспрессии, например, вектор, который содержит необходимые элементы для транскрипции и трансляции вставленной кодирующей

последовательности. Нуклеиновую кислоту, кодирующую пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона, вставляют в вектор в соответствующей рамке считывания. Затем вектор экспрессии трансфицируют в подходящую клетку-хозяина, которая будет экспрессировать пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона. Подходящие клетки-хозяева включают без ограничения клетки бактерий, дрожжей или млекопитающих. Множество коммерчески доступных векторных систем для экспрессии в хозяине можно использовать для экспрессии описанных в данном документе пептидов, являющихся агонистами GLP-1/глюкагона.

VI. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И НАБОРЫ

[0085] Предусмотренные в данном документе пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона (например, котадутид), можно использовать для улучшения гликемического контроля, снижения веса, уменьшения соотношения альбумин/креатинин в моче (UACR) и/или лечения диабетической болезни почек (DKD) у пациента-человека с DKD или почечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа (T2DM). Предусмотренные в данном документе пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона (например, котадутид), можно использовать для улучшения гликемического контроля, снижения веса, уменьшения соотношения альбумин/креатинин в моче (UACR) и/или лечения хронической болезни почек (СКД) у пациента-человека с СКД.

[0086] Фармацевтическая композиция, содержащая пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может быть составлена для инъекции. Фармацевтическая композиция, содержащая пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может быть составлена для подкожного введения.

[0087] Фармацевтическая композиция, содержащая пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может содержать приблизительно 50 мкг, приблизительно 100 мкг, приблизительно 200 мкг, приблизительно 300 мкг или приблизительно 600 мкг пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид).

[0088] Фармацевтическая композиция, содержащая пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может быть представлена в устройстве, представляющем собой шприц-ручку. Устройство, представляющее собой шприц-ручку, может быть предназначено для осуществления подкожного введения.

VII. СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[0089] Предусмотренные в данном документе пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона (например, котадутид), можно использовать для улучшения гликемического контроля, снижения веса, уменьшения соотношения альбумин/креатинин в моче (UACR) и/или лечения диабетической болезни почек (DKD) у пациента-человека с

DKD или почечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа (T2DM). Предусмотренные в данном документе пептиды, являющиеся агонистами GLP-1/глюкагона (например, котадутид), можно использовать для улучшения гликемического контроля, снижения веса, уменьшения соотношения альбумин/креатинин в моче (UACR) и/или лечения хронической болезни почек (СКД) у пациента-человека с СКД.

[0090] В некоторых аспектах у пациента с почечной недостаточностью eGFR составляет ≥ 30 и < 60 мл/мин./1,73 м². В некоторых аспектах у пациента с DKD eGFR составляет от ≥ 20 до ≤ 90 мл/мин./1,73 м². eGFR пациента можно определить с помощью формулы сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (СКД-EPI).

[0091] Предусмотренный в данном документе способ улучшения гликемического контроля у субъекта-человека с T2DM и DKD или T2DM и почечной недостаточностью может включать введение субъекту пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида). Предусмотренный в данном документе способ улучшения гликемического контроля у субъекта-человека с СКД может включать введение субъекту пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида). В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для улучшения гликемического контроля у субъекта-человека с DKD или T2DM с почечной недостаточностью. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для улучшения гликемического контроля у субъекта-человека с СКД. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для применения в изготовлении лекарственного препарата для улучшения гликемического контроля у субъекта-человека с T2DM и DKD или T2DM и почечной недостаточностью. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для применения в изготовлении лекарственного препарата для улучшения гликемического контроля у субъекта-человека с СКД. Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для улучшения гликемического контроля может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей 20-600 мкг, 50-600 мкг, 50-300 мкг или 100-300 мкг, где необязательно введение осуществляют путем инъекции (например, подкожное введение). Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид) для улучшения гликемического контроля может вводиться или предназначаться для введения в виде постепенно подбираемых доз, например, в начальной дозе, составляющей 100 мкг, затем второй дозе, составляющей 200 мкг, затем третьей дозе,

составляющей 300 мкг. Начальную дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Вторую дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Введение может быть дополнением к режиму питания и физической нагрузке.

[0092] Предусмотренный в данном документе способ снижения веса у субъекта-человека с T2DM и DKD или T2DM и почечной недостаточностью может включать введение субъекту пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида). Предусмотренный в данном документе способ снижения веса у субъекта-человека с СКД может включать введение субъекту пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида). В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для снижения веса у субъекта-человека с T2DM и DKD или T2DM и почечной недостаточностью. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для снижения веса у субъекта-человека с СКД. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для применения в изготовлении лекарственного препарата для снижения веса у субъекта-человека с T2DM и DKD или T2DM и почечной недостаточностью. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для применения в изготовлении лекарственного препарата для снижения веса у субъекта-человека с СКД. В некоторых аспектах вес пациента снижается, например, на по меньшей мере 5% или на по меньшей мере 10%. В некоторых аспектах вес пациента снижается на приблизительно 5-40%. Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для снижения веса может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей 20-600 мкг, 50-600 мкг, 50-300 мкг или 100-300 мкг, где необязательно введение осуществляют путем инъекции (например, подкожное введение). Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для снижения веса может вводиться или предназначаться для введения в виде постепенно подбираемых доз, например, в начальной дозе, составляющей 100 мкг, затем второй дозе, составляющей 200 мкг, затем третьей дозе, составляющей 300 мкг. Начальную дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Вторую дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Введение может быть дополнением к режиму питания и физической нагрузке.

[0093] Предусмотренный в данном документе способ лечения DKD у субъекта-человека с T2DM и DKD может включать введение субъекту пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида). В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для

лечения DKD у субъекта-человека с T2DM и DKD. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения DKD у субъекта-человека с T2DM и DKD. Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для лечения DKD может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей 20-600 мкг, 50-600 мкг, 50-300 мкг или 100-300 мкг, где необязательно введение осуществляют путем инъекции (например, подкожное введение). Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для лечения DKD может вводиться или предназначаться для введения в виде постепенно подбираемых доз, например, в начальной дозе, составляющей 100 мкг, затем второй дозе, составляющей 200 мкг, затем третьей дозе, составляющей 300 мкг. Начальную дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Вторую дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Введение может быть дополнением к режиму питания и физической нагрузке.

[0094] Предусмотренный в данном документе способ лечения СКД у субъекта-человека с СКД может включать введение субъекту пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид). В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для лечения СКД у субъекта-человека с СКД. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения СКД у субъекта-человека с СКД. Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для лечения СКД может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей 20-600 мкг, 50-600 мкг, 50-300 мкг или 100-300 мкг, где необязательно введение осуществляют путем инъекции (например, подкожное введение). Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для лечения СКД может вводиться или предназначаться для введения в виде постепенно подбираемых доз, например, в начальной дозе, составляющей 100 мкг, затем второй дозе, составляющей 200 мкг, затем третьей дозе, составляющей 300 мкг. Начальную дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Вторую дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Введение может быть дополнением к режиму питания и физической нагрузке.

[0095] Предусмотренный в данном документе способ уменьшения соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) у субъекта-человека с T2DM и DKD или T2DM и почечной недостаточностью может включать введение субъекту пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид). Предусмотренный в данном документе способ уменьшения соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) у

субъекта-человека с СКД может включать введение субъекту пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида). В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для уменьшения UACR у субъекта-человека с T2DM и DKD. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для уменьшения UACR у субъекта-человека с СКД. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для применения в изготовлении лекарственного препарата для уменьшения UACR у субъекта-человека с T2DM и DKD или T2DM и почечной недостаточностью. В настоящем изобретении также предусмотрен пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для применения в изготовлении лекарственного препарата для уменьшения UACR у субъекта-человека с СКД. В некоторых аспектах пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид) более эффективен в уменьшении UACR, чем семаглутид. Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для уменьшения UACR может вводиться или предназначаться для введения в дозе, составляющей 20-600 мкг, 50-600 мкг, 50-300 мкг или 100-300 мкг, где необязательно введение осуществляют путем инъекции (например, подкожное введение). Пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), для уменьшения UACR может вводиться или предназначаться для введения в виде постепенно подбираемых доз, например, в начальной дозе, составляющей 100 мкг, затем второй дозе, составляющей 200 мкг, затем третьей дозе, составляющей 300 мкг. Начальную дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Вторую дозу можно вводить в течение приблизительно 7 дней. Введение может быть дополнением к режиму питания и физической нагрузке.

[0096] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может обеспечивать снижение площади под кривой $(AUC)_{0-4\text{ часа}}$ уровня глюкозы в плазме крови во время теста толерантности к смешанной пище (ММТТ) у пациента. Снижение может произойти, например, в течение 2 недель, в течение 12 недель, в течение 14 недель или в течение 26 недель после первого введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

[0097] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может обеспечивать снижение AUC_{0-24} уровня глюкозы во время непрерывного мониторинга уровня глюкозы (CGM) у пациента. Снижение может произойти, например, в течение 2 недель, в течение 12

недель, в течение 14 недель или в течение 26 недель после первого введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

[0098] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может обеспечивать снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак (FPG) у пациента. Снижение может произойти, например, в течение 2 недель, в течение 12 недель, в течение 14 недель или в течение 26 недель после первого введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

[0099] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может обеспечивать снижение уровня гемоглобина A1c (HbA1c) у пациента. Снижение может произойти, например, в течение 2 недель, в течение 12 недель, в течение 14 недель или в течение 26 недель после первого введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

[00100] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может обеспечивать снижение веса тела пациента, например, на по меньшей мере 5% или на по меньшей мере 10%. Снижение может произойти, например, в течение 2 недель, в течение 12 недель, в течение 14 недель или в течение 26 недель после первого введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

[00101] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может обеспечивать эугликемические уровни глюкозы у пациента. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может предупреждать развитие гипергликемических уровней глюкозы у пациента. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может снижать частоту и/или продолжительность гипергликемии у пациента.

[00102] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может обеспечивать улучшение в отношении инсулинорезистентности у пациента. Инсулинорезистентность можно измерить, например, с использованием гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности (HOMA-IR) и/или индекса MATSUDA. HOMA-IR поясняется, например, в Matthews DR, *et al.*, *Diabetologia* 28: 412-419 (1985), который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Индекс MATSUDA поясняется,

например, в Matsuda M, and DeFronzo RA, *Diabetes Care* 22:1462-1470 (1999), который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00103] В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может обеспечивать улучшение функции бета-клеток у пациента.

[00104] Предусмотренный в данном документе пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), можно подвергать титрованию. Титрование может включать начальную дозу и вторую дозу, при этом вторая доза выше, чем начальная доза. Титрование может дополнительно включать третью дозу, при этом третья доза выше, чем вторая доза. Титрование может дополнительно включать четвертую дозу, при этом четвертая доза выше, чем третья доза. Титрование может дополнительно включать пятую дозу, при этом пятая доза выше, чем четвертая доза. Титрование может дополнительно включать шестую дозу, при этом шестая доза выше, чем пятая доза. В некоторых аспектах максимальная доза пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), не превышает 300 мкг. В некоторых аспектах максимальная доза пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), не превышает 600 мкг.

[00105] В определенных аспектах начальную дозу вводят в течение периода от 1 дня до приблизительно 2 недель (например, в течение приблизительно 4 дней, в течение приблизительно 1 недели или в течение приблизительно 2 недель). В определенных аспектах вторую, третью, четвертую, пятую и/или шестую дозу вводят в течение периода от приблизительно 1 недели до приблизительно 2 недель.

[00106] Предусмотренный в данном документе пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), можно подвергать титрованию от 50 мкг до 300 мкг. Например, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), можно вводить в дозе, составляющей 50 мкг в день, в течение периода от 1 дня до приблизительно 2 недель (например, в течение приблизительно 4 дней, в течение приблизительно 1 недели или в течение приблизительно 2 недель), затем по 100 мкг в день в течение периода от приблизительно 1 недели до приблизительно 2 недель, затем по 200 мкг в день в течение периода от приблизительно 1 недели до приблизительно 2 недель, затем по 300 мкг в день.

[00107] Предусмотренный в данном документе пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), можно подвергать титрованию от 100 мкг до 300 мкг. Например, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), можно вводить в дозе, составляющей 100 мкг в день, в течение периода от 1 дня до приблизительно 2 недель (например, в течение приблизительно 4 дней, в течение приблизительно 1 недели

или в течение приблизительно 2 недель), затем по 200 мкг в день в течение периода от приблизительно 1 недели до приблизительно 2 недель, затем по 300 мкг в день.

[00108] Предусмотренный в данном документе пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), можно подвергать титрованию от 50 мкг до 600 мкг. Например, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), можно вводить в дозе, составляющей 50 мкг в день в течение периода от 1 дня до приблизительно 2 недель (например, в течение приблизительно 4 дней, в течение приблизительно 1 недели или в течение приблизительно 2 недель), затем по 100 мкг в день в течение периода от приблизительно 1 недели до приблизительно 2 недель, затем по 200 мкг в день в течение периода от приблизительно 1 недели до приблизительно 2 недель, затем по 400 мкг в день в течение периода от приблизительно 1 недели до приблизительно 2 недель, затем по 600 мкг в день.

[00109] В некоторых аспектах пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), вводят в течение по меньшей мере двух недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 14 недель или по меньшей мере 26 недель. В некоторых аспектах пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), вводят в максимальной дозе в течение по меньшей мере одной недели или по меньшей мере в течение двух недель.

[00110] В некоторых аспектах пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), вводят или он предназначен для введения подкожно, необязательно с помощью устройства, представляющего собой шприц-ручку.

[00111] Как предусмотрено в данном документе, субъект-человек, обсуждаемый в любом из аспектов, предусмотренных в данном документе, может иметь сахарный диабет 2 типа (T2DM) и диабетическую болезнь почек (DKD) или может иметь T2DM и почечную недостаточность.

[00112] Как предусмотрено в данном документе, субъект-человек, обсуждаемый в любых аспектах, предусмотренных в данном документе, может иметь СКД. Субъект-человек с СКД может быть субъектом с диабетом, например, T2DM. Субъект-человек с СКД может быть субъектом без диабета.

[00113] Как предусмотрено в данном документе, субъект-человек, обсуждаемый в любом из аспектов, предусмотренных в данном документе, может иметь индекс массы тела (BMI), составляющий по меньшей мере 23 кг/м² или по меньшей мере 25 кг/м². Как предусмотрено в данном документе, субъект-человек, обсуждаемый в любом из аспектов, предусмотренных в данном документе, может иметь BMI, составляющий не более 40 кг/м². Как предусмотрено в данном документе, субъект-человек, обсуждаемый в любом из

аспектов, предусмотренных в данном документе, может иметь ВМІ, составляющий от 23 кг/м² до 40 кг/м². Как предусмотрено в данном документе, субъект-человек, обсуждаемый в любом из аспектов, предусмотренных в данном документе, может иметь ВМІ, составляющий от 25 кг/м² до 40 кг/м².

[00114] Как предусмотрено в данном документе, субъект-человек, обсуждаемый в любом из аспектов, предусмотренных в данном документе, может иметь уровень гемоглобина А1с (HbA1c), составляющий <8,0%.

[00115] Как предусмотрено в данном документе, субъект-человек, обсуждаемый в любом из аспектов, предусмотренных в данном документе, может иметь расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR), составляющую менее 90 мл/мин./1,73 м² до введения или менее 60 мл/мин./1,73 м² до введения. Как предусмотрено в данном документе, субъект-человек, обсуждаемый в любом из аспектов, предусмотренных в данном документе, может иметь eGFR, составляющую по меньшей мере 20 мл/мин./м² до введения или по меньшей мере 30 мл/мин./м² до введения. Как предусмотрено в данном документе, субъект-человек, обсуждаемый в любом из аспектов, предусмотренных в данном документе, может иметь eGFR, составляющую по меньшей мере 20 мл/мин./м² и по меньшей мере 20 мл/мин./м². Как предусмотрено в данном документе, субъект-человек, обсуждаемый в любом из аспектов, предусмотренных в данном документе, может иметь eGFR, составляющую по меньшей мере 30 мл/мин./м² и менее 60 мл/мин./1,73 м² до введения.

[00116] В некоторых аспектах субъект-человек, предусмотренный в данном документе, получает лечение инсулином до введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида). В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, пептид, являющийся агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутид), может обеспечивать снижение частоты использования пациентом инсулина.

[00117] В некоторых аспектах субъект-человек, предусмотренный в данном документе, получает лечение с помощью метформина до введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида). В некоторых аспектах субъект-человек, предусмотренный в данном документе, получает лечение с помощью ингибитора SGLT2 до введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида). В некоторых аспектах субъект-человек, предусмотренный в данном документе, получает лечение с помощью инсулина, метформина и/или ингибитора SGLT2 до введения пептида, являющегося агонистом GLP-1/глюкагона (например, котадутида).

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Котадутид улучшает чувствительность к инсулину и восстанавливает нормальную секрецию инсулина у мышей с ожирением, вызванным рационом

[00118] Для определения того, улучшает ли котадутид чувствительность к инсулину и функцию β -клеток, использовали эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест в отношении мышей с ожирением, индуцированным рационом (DIO). Через 28 дней ежедневного введения котадутида (10 нмоль/кг), лираглутида (5 нмоль/кг; GLP-1) или g1437 (5 нмоль/кг; аналог Gcg) мышам проводили непрерывную инфузию 4 мЕд/кг/мин. инсулина и [3H]-глюкозы для оценки метаболизма глюкозы. Тканеспецифическое поглощение глюкозы оценивали с использованием ^{14}C -2-дезоксиглюкозы.

[00119] Меньший вес тела наблюдался во всех группах по сравнению с контрольной группой, при этом g1437 вызывал наибольшую реакцию, а лираглутид наименьшую. Уровень глюкозы натощак был значительно выше у мышей, получавших g1437. Показатели инсулина натощак были значительно ниже в группах, получавших котадутид и g1437, по сравнению с группой, получавшей носитель. Несмотря на одинаковую скорость инфузии человеческого инсулина между группами, общий уровень инсулина во время клэмп-теста оставался ниже у мышей, получавших котадутид и g1437. Скорость инфузии глюкозы для поддержания эугликемии ~ 130 мг/дл была значительно выше у мышей, получавших котадутид, в соответствии с повышенной скоростью выведения глюкозы. Выработка глюкозы печенью была подавлена во всех группах, несмотря на значительно более низкие уровни инсулина у мышей, получавших котадутид и g1437. Наконец, поглощение глюкозы было повышено в бурой жировой ткани у мышей, получавших котадутид, что было подтверждено в отдельном исследовании поглощения [^{18}F]FDG с помощью PET.

[00120] Эти эксперименты демонстрируют, что котадутид улучшает чувствительность к инсулину одновременно с резким снижением потребности в инсулине, что может привести к восстановлению функции эндогенных β -клеток при сахарном диабете 2 типа (T2DM).

Пример 2. Клиническая оценка котадутида в отношении пациентов с T2DM и почечной недостаточностью (фаза 2а)

[00121] Проводили рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование фазы 2а для демонстрации эффективности и безопасности котадутида у субъектов с сахарным диабетом 2 типа (T2DM) с почечной недостаточностью.

(А) СУБЪЕКТЫ

[00122] В общей сложности 101 субъект дал согласие на участие в исследовании. В исследование были включены пациенты с T2DM и почечной недостаточностью. Субъекты проходили скрининг в отношении следующих критериев включения и исключения.

[00123] Критерии включения:

- субъекты мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 лет и < 85 лет на момент скрининга;
- индекс массы тела (BMI) от 25 кг/м^2 до 40 кг/м^2 (включительно) на момент скрининга;
- уровень HbA1c в диапазоне от 6,5% до 10,5% (включительно) на момент скрининга;
- наличие диагноза T2DM с контролем уровня глюкозы с помощью любой комбинации инсулина и/или пероральной терапии (при отсутствии значительных изменений дозы пероральной терапии более чем на 50% за 3 месяца до скрининга (по меньшей мере у 50% субъектов $N = 20$) участники должны были принимать инсулин в общей суточной дозе ≥ 20 единиц);
- Почечная недостаточность с $eGFR \geq 30$ и < 60 мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ на момент скрининга. Примерно 16 субъектов (40%) должны были иметь на момент скрининга $eGFR \geq 45$ и < 60 мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$ (чтобы обеспечить надлежащее представление субъектов с обеими конечными точками спектра умеренной почечной недостаточности). $eGFR$ определяли с помощью формулы сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI) ($eGFR = 141 \times \min(S_{Cr}/k, 1)^\alpha \times \max(S_{Cr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}} \times 1,018$ [для женщин] $\times 1,159$ [для темнокожих]; где S_{Cr} (стандартизированный креатинин сыворотки крови) = мг/дл, $k = 0,7$ (женщины) или $0,9$ (мужчины), $\alpha = -0,329$ (женщины) или $-0,411$ (мужчины), \min = указывает на минимум S_{Cr}/k или 1, \max = указывает на максимум S_{Cr}/k или 1, а возраст = количество лет).

[00124] Критерии исключения:

- наличие в анамнезе или наличие значительных медицинских или психологических состояний;
- любой субъект, который получал другой исследуемый продукт в рамках клинического исследования или препарат, содержащий аналог GLP-1, в течение последних 30 дней или 5 периодов полувыведения препарата (если известно; в зависимости от того, что было дольше) во время визита 2;
- любой субъект, который получил любой из следующих лекарственных препаратов в течение указанного периода времени до начала исследования (визит 2):

о препараты на основе лекарственных растений в течение 1 недели до начала дозирования (визит 4) или лекарственные средства, лицензированные для контроля веса тела или аппетита (например, орлистат, бупропион-налтрексон, фентермин-топирамат, фентермин или лоркасерин) в течение 30 дней (или 5 периодов полувыведения лекарственного средства) до начала дозирования (визит 4);

о аспирин (ацетилсалициловая кислота) в дозе более 150 мг один раз в день и в течение последних 3 дней до начала вводного периода (визит 2);

о парацетамол (ацетаминофен) или парацетамолсодержащие препараты в общей суточной дозе более 3000 мг и в течение последних 3 дней до начала вводного периода (визит 2);

о добавки аскорбиновой кислоты (витамин С) в общей суточной дозе более 1000 мг и в течение последних 3 дней до начала вводного периода (визит 2); или

о опиаты, домперидон, метоклопрамид или другие лекарственные средства, которые, как известно, изменяют эвакуацию из желудка, и в течение 2 недель до начала дозирования (визит 4);

· симптомы острой декомпенсации контроля уровня глюкозы в крови (например, жажда, полиурия или потеря веса), наличие в анамнезе сахарного диабета 1 типа или диабетического кетоацидоза;

· субъекты, перенесшие трансплантацию почки;

· субъекты с подозрением на острое или подострое ухудшение функции почек (например, с большими колебаниями значений креатинина, зарегистрированными в течение 6 месяцев до скрининга);

· значительное воспалительное заболевание кишечника, гастропарез или другое тяжелое заболевание или операция, воздействующие на верхние отделы пищеварительного тракта (GI) (включая операцию и процедуры для снижения веса), которые могут оказывать воздействие на эвакуацию из желудка или могли бы оказать воздействие на интерпретацию данных по безопасности и переносимости;

· острый или хронический панкреатит в анамнезе;

· значительное заболевание печени (за исключением неалкогольного стеатогепатита или неалкогольной жировой болезни печени без портальной гипертензии или цирроза печени) и/или субъекты с любым из следующих результатов:

о уровень аспартаттрансаминазы (AST) $\geq 3 \times$ верхний предел нормы (ULN);

о уровень аланинтрансаминазы (ALT) $\geq 3 \times$ ULN; или

о уровень общего билирубина $\geq 2 \times$ ULN;

- плохо контролируемая гипертензия определяется как (а) систолическое ВР > 180 мм рт. ст. (b) диастолическое ВР \geq 100 мм рт. ст. через 10 минут отдыха в положении сидя и подтверждается повторным измерением на момент скрининга; субъекты, которые не прошли критерии скрининга ВР, могли быть рассмотрены для 24-часового амбулаторного мониторинга артериального давления (АВРМ); субъекты, у которых сохранялось среднее 24-часовое систолическое ВР \leq 180 или диастолическое ВР < 100 мм рт. ст. с сохраненным ночным падением > 15%, считались подходящими для включения;
- нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака или инсульт в течение 3 месяцев до скрининга, или субъекты, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование в течение последних 6 месяцев или которые должны были пройти эти процедуры во время скрининга;
- тяжелая застойная сердечная недостаточность (класс III или IV согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации);
- базальный уровень кальцитонина > 50 нг/л на момент скрининга или медуллярная карцинома щитовидной железы или множественные эндокринные неоплазии в анамнезе/семейном анамнезе;
- неопластическое заболевание в анамнезе в пределах последних 5 лет перед скринингом, за исключением подвергнутого должному лечению базально-клеточного рака кожи, сквамозно-клеточного рака кожи или рака шейки матки in situ;
- любые положительные результаты на наличие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антитела к гепатиту С или антитела к вирусу иммунодефицита человека (HIV) в сыворотке крови;
- протеинурия нефротического диапазона определяется как соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи (UACR) > 250 мг/ммоль на момент скрининга;
- зависимость от психоактивных веществ, злоупотребление алкоголем или чрезмерное употребление алкоголя в анамнезе.

[00125] Из 101 субъекта, согласившегося принять участие в исследовании, 41 субъект не прошел скрининг, а 41 субъект был подвергнут рандомизации (21 субъект в группу, получающую котадутид и 20 субъектов в группу, получающую плацебо). Из 41 рандомизированного субъекта 28 получали инсулин в дозе \geq 20 ЕД/день, 2 получали инсулин в дозе < 20 ЕД/день и/или пероральное лечение (по 1 в группе, получающей плацебо, и группе, получающей котадутид), а 11 получали только пероральное лечение (5 и 6 субъектов в группах, получающих плацебо и котадутид соответственно) для управления гликемическим контролем.

[00126] Большинство завершило лечение в соответствии с планом. Четыре субъекта (9,8%, 1 субъект, получавший плацебо, и 3 субъекта, получавших котадутид) прекратили прием плацебо/котадутида и не завершили лечение: 3 субъекта (7,3%) из-за неблагоприятного события (АЕ; 1 субъект, получавший плацебо, и 2 субъекта, получавших котадутид) и 1 субъект (2,4%) из-за смерти (получавший котадутид). Все субъекты, кроме субъекта, который умер, завершили исследование.

[00127] Популяцию с назначенным лечением (ИТТ) определяли как всех субъектов, которые были рандомизированы и получали любое количество котадутида или плацебо, в соответствии с рандомизированным назначением лечения. Все анализы эффективности проводились на ИТТ-популяции, если не указано иное.

[00128] Популяция, получавшая лечение, была определена как все субъекты, которые получили по меньшей мере 1 дозу котадутида или плацебо, и были проанализированы в соответствии с фактически полученным лечением. Все анализы безопасности проводились на популяции, получавшей лечение.

[00129] Все из 41 субъекта, получавшего котадутид или плацебо, были включены в популяцию ИТТ и популяцию, получавшую лечение.

[00130] Популяция оценки фармакокинетики (РК) включала всех субъектов, получивших по меньшей мере 1 дозу котадутида или плацебо и у которых был взят по меньшей мере один образец для оценки РК со значением выше нижнего предела количественного определения. Все из 21 субъекта, получавшего котадутид, имели поддающиеся оценке данные фармакокинетики после введения дозы и были включены в популяцию оценки фармакокинетики.

[00131] Популяция оценки иммуногенности включала всех субъектов в популяции, получавшей лечение, у которых встречался по меньшей мере один результат сывороточной иммуногенности.

[00132] Демографические показатели группы, получавшей котадутид, и группы, получавшей плацебо были уравновешены (таблица 1).

Таблица 1. Демографические характеристики

	Плацебо (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	MEDI0382 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	Плацебо (Доза инсулина < 20 ЕД/день*) N = 6	MEDI0382 (Доза инсулина < 20 ЕД/день*) N = 7	Плацебо (Всего) N = 20	MEDI0382 (Всего) N = 21	Всего N = 41
Возраст (лет)							
N	14	14	6	7	20	21	41
Среднее значение (SD)	70,6 (3,9)	70,7 (6,6)	71,3 (6,6)	71,9 (9,2)	70,9 (4,7)	71,1 (7,4)	71,0 (6,1)
Медианное значение (мин., макс.)	70,0 (65, 79)	71,5 (59, 81)	72,0 (63, 81)	71,0 (57, 83)	70,5 (63, 81)	71,0 (57, 83)	71,0 (57, 83)
Пол							
N	14	14	6	7	20	21	41
Женщина	7 (50,0%)	6 (42,9%)	4 (66,7%)	3 (42,9%)	11 (55,0%)	9 (42,9%)	20 (48,8%)
Мужчина	7 (50,0%)	8 (57,1%)	2 (33,3%)	4 (57,1%)	9 (45,0%)	12 (57,1%)	21 (51,2%)
Вес (кг)							
N	14	14	6	7	20	21	41
Среднее значение (SD)	93,09 (17,57)	94,06 (9,57)	88,20 (11,04)	95,90 (28,73)	91,63 (15,77)	94,68 (17,55)	93,19 (16,57)
Медианное значение (мин., макс.)	90,20 (56,9, 120,5)	97,30 (75,1, 105,2)	83,75 (78,5, 107,6)	94,00 (68,6, 153,8)	89,15 (56,9, 120,5)	97,30 (68,6, 153,8)	94,00 (56,9, 153,8)
Рост (см)							
N	14	14	6	7	20	21	41
Среднее значение (SD)	165,62 (10,92)	169,89 (8,04)	170,17 (7,22)	171,71 (13,43)	166,99 (10,00)	170,50 (9,84)	168,79 (9,95)
Медианное значение (мин., макс.)	171,00 (148,0, 178,0)	171,50 (153,0, 179,0)	171,00 (158,0, 180,0)	176,00 (156,0, 194,0)	171,00 (148,0, 180,0)	174,00 (153,0, 194,0)	172,00 (148,0, 194,0)
Индекс массы тела. (кг/м²)							
N	14	14	6	7	20	21	41
Среднее значение (SD)	33,960 (5,895)	32,723 (3,984)	30,515 (3,966)	31,863 (4,469)	32,927 (5,526)	32,436 (4,060)	32,675 (4,776)
Медианное значение (мин., макс.)	34,655 (25,98, 41,70)	32,100 (26,25, 39,30)	28,900 (27,38, 38,12)	30,700 (26,47, 40,87)	31,715 (25,98, 41,70)	32,080 (26,25, 40,87)	31,980 (25,98, 41,70)

Макс. = максимум; Мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

* 5/6 субъектов в группе с дозой инсулина плацебо < 20 ЕД/день и 6/7 субъектов в группе с дозой инсулина MEDI0382 < 20 ЕД/день получали только пероральное противодиабетическое лечение.

[00133] Большинство испытуемых были белыми, нелатиноамериканского происхождения или латиноамериканцами, и среди них было равное количество мужчин и женщин. Не было никаких заметных различий в среднем весе, росте или индексе массы тела (BMI) среди популяции, получавшей лечение, между группой, получавшей котадутид, и группой, получавшей плацебо. Кроме того, не было клинически значимых различий в демографических показателях при сравнении субъектов, получавших инсулин в дозе < 20 ЕД/день и ≥ 20 ЕД/день.

[00134] Исходный средний уровень eGFR, уровень HbA1c, уровень глюкозы натощак, продолжительность T2DM и доза инсулина были уравновешены между общей группой, получавшей котадутид, и группой, получавшей плацебо (таблица 2).

Таблица 2. Характеристики на исходном уровне

	Плацебо (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	MEDI0382 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	Плацебо (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^a) N = 6	MEDI0382 (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^a) N = 7	Плацебо (Всего) N = 20	MEDI0382 (Всего) N = 21	Всего N = 41
eGFR (мл/мин./1,73 м²)							
n	14	14	6	7	20	21	41
Среднее значение (SD)	46,24 (8,72)	43,84 (9,32)	50,88 (8,74)	46,50 (7,65)	47,63 (8,77)	44,73 (8,70)	46,14 (8,75)
Медианное значение (мин., макс.)	47,10 (30,7, 58,2)	44,60 (30,3, 57,7)	52,65 (36,4, 59,6)	45,10 (38,2, 58,2)	48,05 (30,7, 59,6)	45,10 (30,3, 58,2)	46,70 (30,3, 59,6)
eGFR (мл/мин./1,73 м²)							
n	14	14	6	7	20	21	41
30-44	5 (35,7%)	7 (50,0%)	1 (16,7%)	3 (42,9%)	6 (30,0%)	10 (47,6%)	16 (39,0%)
45-59	9 (64,3%)	7 (50,0%)	5 (83,3%)	4 (57,1%)	14 (70,0%)	11 (52,4%)	25 (61,0%)
HbA1c (%)							
n	14	14	6	7	20	21	41
Среднее значение	8,23 (1,36)	7,89 (0,76)	7,07 (0,45)	7,77 (0,75)	7,88 (1,27)	7,85 (0,74)	7,87 (1,02)
Медианное значение (мин., макс.)	7,85 (6,6, 10,3)	7,85 (6,7, 9,7)	7,00 (6,7, 7,9)	7,90 (6,5, 8,5)	7,25 (6,6, 10,3)	7,90 (6,5, 9,7)	7,80 (6,5, 10,3)
Уровень глюкозы натощак (мг/дл)							
n	14	14	6	7	20	21	41
Среднее значение (SD)	185,2842 (54,7642)	171,1256 (30,5492)	160,6783 (38,0118)	157,5463 (15,4352)	177,9025 (50,6567)	166,5992 (26,8536)	172,1130 (40,1519)
Медианное значение (мин., макс.)	179,2990 (107,219, 293,726)	173,4425 (119,833, 233,359)	159,4770 (115,328, 202,725)	154,0710 (141,457, 181,101)	177,9475 (107,219, 293,726)	164,8830 (119,833, 233,359)	170,2890 (107,219, 293,726)
Продолжительность T2DM (г.)							
n	14	14	6	7	20	21	41
Среднее значение (SD)	16,807 (7,462)	17,536 (8,018)	13,800 (6,518)	13,816 (9,662)	15,905 (7,161)	16,296 (8,546)	16,105 (7,804)
Медианное значение	18,000 (3,00, 31,00)	18,950 (2,30, 29,00)	17,000 (5,00, 19,80)	13,000 (3,00, 29,00)	17,000 (3,00, 31,00)	15,000 (2,30, 29,00)	17,000 (2,30, 31,00)

	Плацебо (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	MEDI0382 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	Плацебо (Доза инсулина < 20 ЕД/день^a) N = 6	MEDI0382 (Доза инсулина < 20 ЕД/день^a) N = 7	Плацебо (Всего) N = 20	MEDI0382 (Всего) N = 21	Всего N = 41
(мин., макс.)							
Доза инсулина (ЕД/день)							
n	14	14	6	7	20	21	41
Среднее значение (SD)	81,21 (39,24)	75,07 (62,88)	2,33 (5,72)	1,43 (3,78)	57,55 (49,37)	50,52 (61,96)	53,95 (55,59)
Медианное значение (мин., макс.)	70,00 (28,0, 167,0)	56,50 (18,0, 250,0)	0,00 (0,0, 14,0)	0,00 (0,0, 10,0)	60,00 (0,0, 167,0)	30,00 (0,0, 250,0)	46,00 (0,0, 250,0)
Антигликемические препараты для перорального применения на момент скрининга							
n	6	9	6	7	12	16	28
Да	6 (100%)	9 (100%)	6 (100%)	7 (100%)	12 (100%)	16 (100%)	28 (100%)
Нет	0	0	0	0	0	0	0

Макс. = максимум; Мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

^a 5/6 субъектов в группе с дозой инсулина плацебо < 20 ЕД/день и 6/7 субъектов в группе с дозой инсулина MEDI0382 < 20 ЕД/день получали только пероральное противодиабетическое лечение.

Примечание: eGFR '30-44' означает eGFR > 30 и < 45.

Примечание: eGFR '45-59' означает eGFR > 45 и < 60.

[00135] Распределение субъектов было смещено в сторону подгруппы eGFR 45-59 мл/мин./1,73 м² в группе, получавшей плацебо, в то время как в группе, получавшей котадутид, было приблизительно равное распределение субъектов в подгруппах eGFR и больше субъектов, чем в группе, получавшей плацебо, в группе eGFR 30-45 мл/мин./1,73 м².

[00136] При сравнении подгрупп по дозе инсулина, средний исходный уровень глюкозы натощак и продолжительность T2DM были выше в подгруппе, получавшей дозу инсулина ≥ 20 ЕД/день, и у большего числа субъектов в подгруппе, получавшей дозу инсулина ≥ 20 ЕД/день, eGFR составляла в диапазоне 30-45 мл/мин./1,73 м². В разных подгруппах по дозе инсулина также наблюдались различия в исходном уровне HbA1c, вероятно, из-за проблем ведения пациентов с почечной недостаточностью с помощью инсулинотерапии.

[00137] В отношении субъектов не наблюдали каких-либо неожиданных результатов медицинского осмотра или неожиданных результатов в истории болезни.

(В) ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

[00138] Блок-схема предполагаемого исследования представлена на фигуре 2. В этом исследовании дозу котадутида титровали с 50 мкг до 300 мкг и вводили один раз в день путем подкожной (SC) инъекции в течение 32 дней. Исследование включало 14-дневный вводный период режима питания и физической нагрузки и непрерывного мониторинга уровня глюкозы (CGM), 32-дневный период лечения и 28-дневный период последующего наблюдения.

[00139] Субъектов были подвержены рандомизации с использованием соотношения 1:1 и получали либо котадутид, либо плацебо. Рандомизация была стратифицирована в зависимости от того, получал ли субъект инсулин в дозе, составляющей по меньшей мере 20 единиц в день, либо не принимал инсулин, либо в дозе, составляющей менее 20 единиц в день, при этом по меньшей мере 50% рандомизированных субъектов получали инсулин в дозе, составляющей по меньшей мере 20 ЕД в день.

[00140] Котадутид назначали по 50 мкг один раз в день в течение 4 дней, затем по 100 мкг в день в течение 7 дней, по 200 мкг в день в течение 7 дней и по 300 мкг в день в течение 14 дней (n=20). Плацебо вводили один раз в день в течение 32 дней (n=20). Котадутид и плацебо вводили утром. Дозирование начинали после исходных основных показателей жизненно важных функций до введения дозы, анализов крови (включая HbA1c), электрокардиограммы (ECG), измерения веса тела и биоимпедансной спектроскопии (BIS). Затем субъекты возвращались для ежедневного введения дозы или оставались на ночь на месте до 5-го дня, а затем выполняли визиты с недельными интервалами до тех пор, пока

не была установлена поддерживающая доза, составляющая 300 мкг. Таким образом, котадутид или плацебо вводили в исследовательском центре исследователями для первых четырех доз и в месте проведения в дни 5, 12, 19 и 32. В остальное время субъекты принимали дозу дома.

Тест толерантности к смешанной пище

[00141] Влияние котадутида, подобранного до уровня дозы, составляющей 300 мкг, на контроль уровня глюкозы по сравнению с плацебо через 32 дня лечения оценивали с помощью стандартизированного теста толерантности к смешанной пище (ММТТ) для определения процентного изменения уровня глюкозы исходя из площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) от исходного уровня (день -5) до окончания 32 дней лечения.

[00142] После минимального 8-часового голодания субъект проходил ММТТ, который включал потребление стандартизированной жидкой пищи (Ensure Plus, пищевая добавка, содержащая компоненты жира, углеводов и белков, составляющие стандарт ММТТ) в течение 15 минут, и далее получали серийные образцы крови для измерения уровня глюкозы через 240 минут после приема стандартизированной пищи (без дополнительного приема пищи в течение этого времени). Кровь отбирали в течение 15 минут до приема стандартизированной жидкой пищи (т. е. "0 минут") и через 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 и 240 минут (± 5 минут) после приема. Забор образцов крови производили как можно ближе к времени, указанном для ММТТ. На день 32 серийный забор образцов крови начинали через 2,5 часа после введения котадутида или плацебо.

[00143] Субъекты, которые использовали быстродействующую форму инсулина или предварительно смешанную форму инсулина во время завтрака, получали свою обычную/текущую дозу инсулина во время завтрака с молочным коктейлем Ensure Plus, т. е. снижение дозы инсулина не требовалось. Субъектам, которые подсчитывали углеводы или изменяли дозу инсулина в зависимости от типа еды, сообщали, что молочный коктейль Ensure Plus содержит примерно 44,4 г углеводов, 10,8 г жира и 13,8 г белка, и корректировали их дозу инсулина на этой основе. Время введения инсулина по отношению к приему молочного коктейля Ensure Plus соответствовало обычному режиму, используемому субъектом, например, если субъект вводил инсулин за 30 минут до завтрака, он должен был сделать инъекцию инсулина за 30 минут до молочного коктейля Ensure Plus.

[00144] Исследователи также рассматривали необходимость снижения дозы инсулина и/или сульфонилмочевины или глитинида для такой оценки натошак на день 32.

Анализы крови

[00145] Образцы крови собрали для оценки уровня глюкозы в крови (натощак) и уровня HbA1c.

Вес

[00146] Вес измеряли после того, как субъект сходил в туалет и снял громоздкую одежду, включая обувь. Когда это было возможно, для каждого измерения для любого субъекта использовалась одна и та же калиброванная шкала.

Непрерывный мониторинг уровня глюкозы

[00147] Устройство Freestyle Libre® Pro CGM использовали для измерения внутритканевых уровней глюкозы. Устройство Freestyle Libre® Pro CGM непрерывно измеряет уровень интерстициальной глюкозы каждые 15 минут в течение 2 недель и не требует какой-либо калибровки или периодических подключений устройства к сенсорному экрану или Bluetooth для выполнения этой функции. Устройство Freestyle Libre® Pro CGM не позволяет проводить мгновенные измерения уровня глюкозы. Данные, полученные с помощью CGM, использовались во время визитов для корректировки доз инсулина и других видов лечения.

[00148] Датчик CGM, представляющий собой небольшое пластиковое круглое устройство диаметром 35 мм и

глубиной 5 мм, прикрепляли к задней части плеча. Субъекты носили датчик CGM непрерывно до момента замены датчика, что выполняли в течение 14 дней, и им было разрешено принимать ванну и душ, а также плавать на глубине до 3 м в течение 30 минут при ношении датчика CGM. После удаления датчика CGM, возможна была повторная установка нового датчика CGM, в идеале близко к исходному месту, но с учетом предпочтений субъекта. Датчики CGM были одноразовыми.

[00149] Если субъект не переносил ношение датчика CGM на протяжении всего исследования, датчик удаляли; но субъект должен был продолжать участие в исследовании с ношением CGM или без него, и вместо этого ему можно было дать указание контролировать измерения уровня глюкозы в капиллярной плазме четыре раза в день (перед едой и перед сном) и записывать эти уровни в предоставленный дневник.

Амбулаторный мониторинг артериального давления

[00150] После инструктажа субъекты устанавливали и применяли устройство для амбулаторного мониторинга артериального давления (АВРМ). Субъектам было рекомендовано выполнять обычную повседневную деятельность при ношении манжеты и избегать каких-либо напряженных форм активности, купания или душа при ношении манжеты. Субъектам было рекомендовано оставаться неподвижным во время измерения с

расслабленной рукой на уровне сердца. Во время АВРМ в течение 24 часов регистрировали систолическое ВР, диастолическое ВР, частоту сердечных сокращений, частоту пульса и среднее артериальное давление.

Измерения биоимпедансной спектроскопии

[00151] Оценку состава тела, включая, без ограничения внеклеточный и внутриклеточный объем и общее количество воды в организме, проводили с помощью биоимпедансной спектроскопии с использованием устройства SFB7 производства ImpediMed. Измерения биоимпедансной спектроскопии не проводились ни у одного субъекта с кардиостимулятором или имплантированным электронным устройством, например, имплантируемым сердечным дефибриллятором, как описано в инструкциях производителя.

[00152] Биоимпедансную спектроскопию выполняли до введения дозы во время визита 4 (день 1; исходный уровень) и после введения дозы во время визитов 6 (день 5), 7 (день 12), 8 (день 19) и 9 (день 32). Субъекты должны были опорожнить мочевой пузырь и воздержаться от физических упражнений за 2 часа до оценки. Субъекты находились в положении лежа на спине за 5 минут до измерения, не касаясь при этом каких-либо металлических поверхностей. Конечности субъектов не скрещивались, ноги были полностью разведены, руки не должны были касаться туловища. У субъектов, которые не могли эффективно раздвинуть внутренние поверхности бедер, изолирующий материал (например, полотенце) мог находиться между ногами. Биоимпедансную спектроскопию устанавливали на три повторных измерения. Субъект должен был оставаться неподвижным и расслабленным во время измерения. Точки контакта электродов отмечали на коже субъекта, и во всех случаях использовались одни и те же положения. Предпочтительно, чтобы электроды были присоединены к правой стороне тела (рука и нога в соответствии с указанием по эксплуатации для SFB7). Аппарат биоимпедансной спектроскопии был заряжен и не подключен к электросети во время использования.

Фармакокинетические оценки

[00153] Для оценки фармакокинетики (РК) котадутида в плазме крови отбирали образцы крови. РК измеряли с использованием утвержденного метода жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (LC/MS-MS).

Иммунологические оценки и нежелательные явления

[00154] Образцы крови собирали для оценки ответа с выработкой антител к лекарственному средству (ADA) в отношении котадутида. Для определения ADA-положительных образцов применяли скрининговый анализ в форме традиционного анализа связывания лиганда с использованием электрохемилюминесценции.

[00155] Только серьезные нежелательные явления (SAE), ассоциированные с процедурами, связанными с протоколом, регистрировали с момента подписания информированного согласия до периода лечения. Все нежелательные явления (AE) регистрировали в течение периода лечения и периода наблюдения (день 60 ± 5). AE и SAE классифицировали в зависимости от тяжести и связи с котадутидом или плацебо, а SAE оценивали в отношении связи с процедурами протокола.

(C) РЕЗУЛЬТАТЫ

[00156] Клинически значимые и статистически значимые результаты наблюдали в группе котадутида по сравнению с группой плацебо.

Процентное изменение AUC глюкозы в плазме крови во время ММТТ

[00157] Изменение AUC уровня глюкозы в плазме крови в тесте на толерантность к смешанной пище (ММТТ) от исходного уровня (день -5) до окончания 32 дней лечения оценивали в популяции ИТТ с использованием модели ковариационного анализа (ANCOVA). Модель включала фиксированный эффект лечения и исходную AUC в качестве ковариаты. Разницу процентного изменения AUC уровня глюкозы между двумя группами лечения сравнивали с двусторонним уровнем значимости 0,10.

[00158] Общие постпрандиальные концентрации глюкозы в плазме крови на день 32 были ниже, чем в случае плацебо, от предварительно стандартизированной жидкой пищи до 180 минут после стандартизированной жидкой пищи (фигура 3). Статистически значимое среднее процентное снижение по методу наименьших квадратов (LS) от исходного уровня до дня 32 $AUC_{0-4ч}$ уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ наблюдалось в группе дозирования котадутида (-26,71%) по сравнению с группой, получавшей плацебо (3,68%) ($p < 0,001$) (Таблица 3).

Таблица 3. Процентное изменение АUC_{4ч} глюкозы в плазме крови во время ММГТ с дня -5 до дня 32 – популяция ИТТ

АUC _{4ч} (ч.*мг/дл) Исходный уровень (день -5)	Плацебо (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14		MED10382 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14		Плацебо (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^b) N = 6		MED10382 (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^b) N = 7		Плацебо (Всего) N = 20		MED10382 (Всего) N = 21	
	N	14	14	14	6	6	7	7	20	20	21	21
Среднее значение (SD)		956,35 (255,84)	951,12 (191,77)	727,56 (159,62)	887,71 (251,12)	922,75 (200,85)	922,75 (200,85)	941,66 (190,25)				
Медианное значение (мин., макс.)		880,06 (606,24, 1449,48)	932,38 (633,93, 1324,24)	691,36 (564,03, 927,53)	864,08 (564,03, 1449,48)	928,93 (650,97, 1237,48)	928,93 (650,97, 1237,48)	928,93 (633,93, 1324,24)				
День 32												
N	14	14	14	6	6	7	7	20	20	21	21	
Среднее значение (SD)		946,88 (272,16)	679,23 (201,02)	840,72 (278,05)	915,023 (271,14)	594,85 (115,51)	594,85 (115,51)	646,42 (173,99)				
Медианное значение (мин., макс.)		848,18 (582,95, 1421,48)	700,08 (317,18, 1040,87)	765,70 (592,18, 1377,48)	817,62 (582,95, 1421,48)	599,41 (451,33, 762,86)	599,41 (451,33, 762,86)	619,33 (317,18, 1040,87)				
Изменение в процентах по сравнению с исходным уровнем												
N	14	14	11	6	6	7	7	20	20	18	18	
Среднее значение (SD)		0,19 (19,67)	-25,00 (23,09)	14,85 (20,21)	-31,99 (23,71)	4,589 (20,48)	-31,99 (23,71)	-27,719 (22,90)				
Медианное значение (мин., макс.)		-4,91 (-28,80, 44,93)	-22,850 (-76,05, 10,43)	8,41 (-5,56, 48,51)	-36,99 (-56,15, 9,64)	2,80 (-28,80, 48,51)	-36,99 (-56,15, 9,64)	-27,45 (-76,05, 10,43)				
Среднее изменение ^a , определенное по методу LS, % (90% CI)		0,44 (-8,74, 9,62)	-25,313 (-35,67, -14,96)	9,21 (-7,55, 25,98)	-27,16 (-42,51, -11,81)	3,68 (-3,79, 11,15)	-27,16 (-42,51, -11,81)	-26,71 (-34,58, -18,83)				
Разница в среднем изменении, определенном по методу LS, %, (по сравнению с плацебо) ^a (90% CI)		---	-25,751 (-39,59, -11,91)	---	-36,37 (-60,66, -12,08)	---	-36,37 (-60,66, -12,08)	-30,38 (-41,27, -19,50)				
P-значение для разницы в среднем изменении, определенном по методу LS, %, (по сравнению с плацебо) ^a		---	0,004	---	0,022	---	0,022	< 0,001				

ANCOVA = ковариационный анализ; АUC = площадь под кривой зависимости концентрации от времени; CI = доверительный интервал; ИТТ = популяция с назначенным лечением; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; ММГТ = тест толерантности к сахарной воде; SD = стандартное отклонение.

^a Среднее значение, определенное по методу LS, ассоциированный с ном CI и P-значение по результатам ANCOVA с эффектом для группы лечения и значением АUC на день -5 в качестве ковариаты.

^b 5/6 субъектов в группе с дозой инсулина плацебо < 20 ЕД/день и 6/7 субъектов в группе с дозой инсулина MED10382 < 20 ЕД/день получили только пероральное противодиабетическое лечение.

[00159] Постпрандиальное снижение уровня глюкозы было уравновешено при сравнении подгрупп. Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день по сравнению с дозой инсулина < 20

ЕД/день (таблица 3) и eGFR 45-59 мл/мин./1,73 м² по сравнению с eGFR 30-44 мл/мин./1,73 м² (таблица 4). Из субъектов, принимавших дозу инсулина < 20 ЕД/день, 5/6 субъектов, получавших плацебо, и 6/7 субъектов, получавших котадутид, получали пероральное противодиабетическое лечение, но не получали инсулин.

Таблица 4. Процентное изменение AUC_{4ч.} глюкозы в плазме крови во время ММТТ с дня -5 до дня 32 - популяция ИТТ, анализ подгруппы eGFR

AUC _{4ч.} (ч.*мг/дл)	Плацебо (eGFR 30-44 мл/мин./1,73 м ²) N = 6	MEDI0382 (eGFR 30-44 мл/мин./1,73 м ²) N = 10	Плацебо (eGFR 45-59 мл/мин./1,73 м ²) N = 14	MEDI0382 (eGFR 45-59 мл/мин./1,73 м ²) N = 11
	Исходный уровень (день -5)			
N	6	10	14	11
Среднее значение (SD)	1001,42 (233,62)	924,59 (217,37)	838,99 (250,31)	957,19 (171,19)
Медианное значение (мин., макс.)	961,05 (695,7, 1375,5)	897,15 (633,9, 1324,2)	786,45 (564,0, 1449,5)	951,30 (704,6, 1262,2)
День 32				
N	6	7	14	11
Среднее значение (SD)	1006,02 (343,30)	618,21 (171,03)	876,04 (238,04)	664,37 (181,66)
Медианное значение (мин., макс.)	1026,25 (582,9, 1377,5)	700,10 (317,2, 762,9)	811,20 (592,2, 1421,5)	605,70 (477,1, 1040,9)
Изменение в процентах по сравнению с исходным уровнем				
N	6	7	14	11
Среднее значение (SD)	0,35 (27,70)	-24,41 (31,43)	6,40 (17,49)	-29,83 (16,90)
Медианное значение (мин., макс.)	-8,50 (-28,8, 48,5)	-22,90 (-76,0, 10,4)	5,70 (-17,9, 44,9)	-37,00 (-56,2, -4,0)
Среднее изменение ^a ,	4,05	-27,59	4,92 (-2,74, 12,59)	-27,95

определенное по методу LS, % (90% CI)	(-15,94, 24,04)	(-46,06, -9,12)		(-36,64, -19,26)
Разница в среднем изменении, определенном по методу LS, %, (по сравнению с плацебо) ^a (90% CI)	---	-31,64 (-59,23, -4,05)	---	-32,87 (-44,68, -21,07)
Р-значение для разницы в среднем изменении, определенном по методу LS, %, (по сравнению с плацебо) ^a	---	0,064	---	<0,001

ANCOVA = ковариационный анализ; AUC = площадь под кривой зависимости концентрации от времени; CI = доверительный интервал; eGFR = расчетная скорость клубочковой фильтрации; ITT = популяция с назначенным лечением; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; ММТТ = тест толерантности к смешанной пище; SD = стандартное отклонение.

^a Среднее значение, определенное по методу LS, ассоциированный с ним CI и Р-значение по результатам ANCOVA с эффектом для группы лечения и значением AUC на день -5 в качестве ковариаты.

Изменение уровня HbA1c

[00160] Статистически значимое среднее снижение уровня HbA1c от исходного уровня до дня 32 наблюдалось в группе, получавшей котадутид, по сравнению с группой, получавшей плацебо (-0,65% по сравнению с 0,01%, $p < 0,001$; таблица 5). Среднее снижение уровня HbA1c, определенное по методу LS, по сравнению с исходным уровнем было уравновешено между субъектами в подгруппе с дозой инсулина < 20 ЕД/день по сравнению с подгруппой с дозой инсулина ≥ 20 ЕД/день. Однако только подгруппа с дозой инсулина ≥ 20 ЕД/день достигла статистической значимости при сравнении котадутида и плацебо (-0,57% по сравнению с -0,02%, $p < 0,001$; таблица 5).

Таблица 5. Изменение уровня HbA1c (%) с дня 1 по день 32 — ITT-популяция

Гемоглобин A1C (%)	Плацебо (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	MEDI 0382 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	Плацебо (доза инсулина < 20 ЕД/день) N = 6	MEDI 0382 (доза инсулина < 20 ЕД/день) N = 7	Плацебо (Всего) N = 20	MEDI 0382 (Всего) N = 21
Исходный уровень (день 1)						
N	14	14	6	7	20	21
Среднее значение (SD)	8,229 (1,356)	7,893 (0,760)	7,067 (0,446)	7,771 (0,748)	7,880 (1,268)	7,852 (0,739)
Медианное значение (мин., макс.)	7,850 (6,60, 10,30)	7,850 (6,70, 9,70)	7,000 (6,70, 7,90)	7,900 (6,50, 8,50)	7,250 (6,60, 10,30)	7,900 (6,50, 9,70)
День 32						
N	14	12	6	7	20	19
Среднее значение (SD)	8,186 (1,249)	7,392 (0,668)	7,200 (0,701)	6,943 (0,476)	7,890 (1,188)	7,226 (0,631)
Медианное значение (мин., макс.)	7,650 (7,10, 10,50)	7,300 (6,50, 9,20)	7,150 (6,20, 8,20)	6,900 (6,30, 7,50)	7,450 (6,20, 10,50)	7,200 (6,30, 9,20)
Изменение относительно исходного уровня						
N	14	12	6	7	20	19
Среднее значение (SD)	-0,043 (0,372)	--0,550 (0,353)	0,133 (0,659)	-0,829 (0,553)	0,010 (0,464)	-0,653 (0,444)
Медианное значение (мин., макс.)	--0,050 (-0,70, 0,50)	--0,500 (-1,10, 0,00)	0,050 (-0,70, 1,10)	--0,900 (-1,60, 0,00)	--0,050 (-0,70, 1,10)	--0,600 (-1,60, 0,00)

Гемоглобин А1С (%)	Плацебо (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	MEDI 0382 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	Плацебо (доза инсулина < 20 ЕД/день^b) N = 6	MEDI 0382 (доза инсулина < 20 ЕД/день^b) N = 7	Плацебо (Всего) N = 20	MEDI 0382 (Всего) N = 21
Среднее изменение, определенное по методу LS ^a (90% CI)	-0,02 (-0,18, 0,13)	-0,57 (-0,74, -0,41)	-0,06 (-0,50, 0,37)	-0,66 (-1,05, -0,27)	0,01 (-0,15, 0,17)	-0,65 (-0,82, -0,49)
Разница в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^a (90% CI)	---	-0,55 (-0,77, -0,32)	---	-0,59 (-1,22, 0,03)	---	-0,66 (-0,89, -0,44)
Р-значение для разницы в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^a	---	<0,001	---	0,117	---	<0,001

ANCOVA = ковариационный анализ; CI = доверительный интервал; ITT = популяция с назначенным лечением; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

^a Среднее значение, определенное по методу LS, ассоциированный с ним CI и P-значение по результатам ANCOVA с эффектом для группы лечения и исходным значением в качестве ковариаты.

^b 5/6 субъектов в группе с дозой инсулина плацебо < 20 ЕД/день и 6/7 субъектов в группе с дозой инсулина MEDI0382 < 20 ЕД/день получали только пероральное противодиабетическое лечение.

Изменение уровня глюкозы натощак

[00161] Глюкозу натощак измеряли от исходного уровня (день 1) до окончания лечения (день 32). Численное среднее снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак наблюдалось в группе, получавшей котадутид, по сравнению с группой, получавшей плацебо (-19,55 мг/дл по сравнению с 0,60 мг/дл, $p = 0,089$; таблица 6). Среднее значение, определенное по методу LS, снижения уровня глюкозы натощак по сравнению с исходным уровнем было более очевидным у субъектов в подгруппе с дозой инсулина < 20 ЕД/день по сравнению с подгруппой с дозой инсулина ≥ 20 ЕД/день. Кроме того, сравнение среднего значения, определенного по методу LS, снижения уровня глюкозы натощак в подгруппе с дозой инсулина < 20 ЕД/день, для сравнения котадутида и плацебо, достигло статистической значимости (-32,24 мг/дл по сравнению с -4,13 мг/дл, $p = 0,043$); таблица 6).

Таблица 6. Изменение уровня глюкозы натощак (мг/дл) с дня 1 по день 32 – популяция ITT

	Плацебо	MEDI0382	Плацебо	MEDI0382		
	о	о	о	о		
	(Доза	(Доза	(Доза	(Доза		
	инсулина	инсулина	инсулина	инсулина	Плацебо	MEDI0382
Глюкоза	≥ 20	≥ 20	< 20	< 20	о	382
(мг/дл)	ЕД/день)	ЕД/день)	ЕД/день^b)	ЕД/день^b)	(Всего)	(Всего)
	N = 14	N = 14	N = 6	N = 7	N = 20	N = 21
Исходный уровень (день 1)						
N	14	14	6	7	20	21
Среднее значение (SD)	185,28 (54,76)	171,13 (30,55)	160,68 (38,01)	157,55 (15,44)	177,90 (50,66)	166,60 (26,85)

Глюк оза (мг/дл)	Плацеб о (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	MEDIO 382 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	Плацеб о (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^b) N = 6	MEDIO 382 (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^b) N = 7	Плацеб о (Всего) N = 20	MEDIO 382 (Всего) N = 21
	Медиа нное значение (мин., макс.)	179,30 (107,2, 293,7)	173,44 (119,8, 233,4)	159,48 (115,3, 202,7)	154,07 (141,5, 181,1)	177,95 (107,2, 293,7)
День 32						
N	14	12	6	7	20	19
Средн ее значение (SD)	185,54 (45,54)	159,03 (55,14)	156,02 (34,65)	125,75 (21,84)	176,69 (43,90)	146,77 (47,85)
Медиа нное значение (мин., макс.)	178,40 (125,2, 273,9)	141,91 (88,3, 275,7)	150,92 (113,5, 215,3)	125,24 (103,6, 160,4)	168,04 (113,5, 273,9)	139,66 (88,3, 275,7)
Изменение относительно исходного уровня						
N	14	12	6	7	20	19
Средн ее значение (SD)	0,26 (36,34)	-9,39 (47,64)	-4,66 (24,93)	-31,79 (20,25)	-1,22 (32,75)	-17,64 (40,58)
Медиа нное значение (мин., макс.)	4,05 (-77,5, 40,5)	-9,01 (-112,6, 55,9)	2,25 (-36,9, 19,8)	-39,64 (-56,8, 2,7)	2,25 (-77,5, 40,5)	-19,82 (-112,6, 55,9)

	Плацеб о (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	MEDI0 382 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	Плацеб о (Доза инсулина < 20 ЕД/день^b) N = 6	MEDI0 382 (Доза инсулина < 20 ЕД/день^b) N = 7	Плацеб о (Всего) N = 20	MEDI0 382 (Всего) N = 21
Средн ее изменен ие ^a , определе нное по методу LS (90% CI)	2,74 (-15,79, 21,27)	-12,28 (-32,32, 7,77)	-4,13 (-20,26, 11,99)	-32,24 (-47,16, -17,31)	0,60 (-12,89, 14,08)	-19,55 (-33,39, -5,71)
Разни ца в среднем изменен ии, определе нном по методу LS (по сравнени ю с плацебо) а (90% CI)	---	-15,02 (-42,56, 12,53)	---	-28,11 (-50,10, -6,12)	---	-20,15 (-39,61, -0,69)

	Плацебо о (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	MEDI0 382 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	Плацебо о (Доза инсулина < 20 ЕД/день^b) N = 6	MEDI0 382 (Доза инсулина < 20 ЕД/день^b) N = 7	Плацебо о (Всего) N = 20	MEDI0 382 (Всего) N = 21
Р- значение для разницы в средн ем изменен ии, определе нном по методу LS (по сравнени ю с плаце бо) ^a	---	0,360	---	0,043	---	0,089

ANCOVA = ковариационный анализ; CI = доверительный интервал; ITT = популяция с назначенным лечением; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

^a Среднее значение, определенное по методу LS, ассоциированный с ним CI и Р-значение по результатам ANCOVA с эффектом для группы лечения и исходным значением в качестве ковариаты.

^b 5/6 субъектов в группе с дозой инсулина плацебо < 20 ЕД/день и 6/7 субъектов в группе с дозой инсулина MEDI0382 < 20 ЕД/день получали только пероральное противодиабетическое лечение.

Время пребывания в целевом диапазоне уровня глюкозы

[00162] Субъекты, получавшие котадутид, характеризовались значительно большим увеличением среднего значения, определенного по методу LS, от исходного уровня (дни от -8 до -2) до последней недели лечения (дни от 26 до 32) в процентах от времени в пределах целевого диапазона уровня глюкозы (70 мг/дл [3,9 ммоль/л] до 180 мг/дл [10 ммоль/л]) в течение 7-дневного периода по сравнению с субъектами, получавшими плацебо (14,79% по сравнению с -21,23%, $p = 0,001$; таблица 7). Увеличение среднего значения, определенного по методу LS, во времени в пределах целевого диапазона уровня глюкозы было даже более выраженным у субъектов в подгруппе с дозой инсулина < 20 ЕД/день (изменение на 56,7% по сравнению с плацебо) по сравнению с подгруппой с дозой инсулина ≥ 20 ЕД/день (изменение на 19,6% по сравнению с плацебо).

Таблица 7. Изменение в процентах времени пребывания уровня глюкозы в пределах целевого диапазона^a при CGM в течение 7-дневных периодов от исходного уровня до окончания дозирования при дозах 100, 200 и 300 мкг – ITT-популяция

Процент времени пребывания уровня глюкозы в пределах целевого диапазона (%) при CGM	Плацебо	MEDI038	Плацебо	MEDI038	Плацебо	MEDI038
	(Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	2 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N =14	(Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c N = 6	2 (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 7	о (Всего) N = 20	MEDI0382 (Всего) N = 21
Исходный уровень (дни от -8 до -2)						
N	13	14	6	6	19	20
Среднее значение (SD)	48,27 (28,79)	57,45 (23,17)	77,76 (13,66)	62,70 (21,05)	57,58 (28,34)	59,02 (22,13)

Процент времени пребывания уровня глюкозы в пределах целевого диапазона (%) при CGM	Плацебо	MEDI038	Плацебо	MEDI038	Плацебо	MEDI038
	(Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	2 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	(Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 6	2 (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 7	о (Всего) N = 20	MEDI0382 (Всего) N = 21
Медианное значение (мин., макс.)	55,65 (0,0, 94,2)	60,49 (0,0, 85,3)	77,57 (62,5, 93,9)	60,27 (41,7, 93,6)	62,78 (0,0, 94,2)	60,49 (0,0, 93,6)
Доза 100 мкг (дни с 5 по 11)						
N	14	14	5	7	19	21
Среднее значение (SD)	47,64 (25,23)	66,51 (31,44)	50,03 (34,42)	94,44 (7,09)	48,27 (26,91)	75,82 (28,97)
Медианное значение (мин., макс.)	54,02 (1,5, 81,0)	77,04 (0,0, 97,3)	57,44 (0,0, 81,5)	97,79 (80,6, 99,3)	56,55 (0,0, 81,5)	84,38 (0,0, 99,3)
Изменение относительно исходного уровня						
N	12	13	5	6	17	19

Процент времени пребывания уровня глюкозы в пределах целевого диапазона (%) при CGM	Плацебо (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	MEDI038 2 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день)) N =14	Плацебо (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 6	MEDI038 2 (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 7	Плацебо (Всего) N = 20	MEDI0382 (Всего) N = 21
Среднее значение (SD)	-3,59 (14,10)	2,53 (27,42)	-24,51 (35,56)	31,19 (21,60)	-9,74 (23,44)	11,58 (28,61)
Медианное значение (мин., макс.)	-3,29 (-37,6, 16,2)	12,04 (-59,1, 27,8)	-18,60 (-79,1, 18,8)	33,99 (5,7, 57,3)	-4,47 (-79,1, 18,8)	14,94 (-59,1, 57,3)
Среднее изменение, определенное по методу LS, ^b % (90% CI)	-4,73 (-15,78, 6,31)	3,59 (-7,01, 14,19)	-18,58 (-40,14, 2,98)	26,25 (6,68, 45,82)	-10,49 (-20,77, -0,20)	12,25 (2,52, 21,98)
Разница в	---	8,32	---	44,84	---	22,74

Процент времени пребывания уровня глюкозы в пределах целевого диапазона (%) при CGM	Плацебо (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	MEDI038 2 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день)) N=14	Плацебо (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 6	MEDI038 2 (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 7	Плацебо (Всего) N = 20	MEDI0382 (Всего) N = 21
среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^b (90% CI)		(-7,19, 23,83)		(14,82, 74,85)		(8,55, 36,92)
P-значение для разницы в среднем изменении, определенном по	---	0,367	---	0,024	---	0,011

Процент времени пребывания уровня глюкозы в пределах целевого диапазона (%) при CGM методом LS (по сравнению с плацебо) ^b	Плацебо	MEDI038	Плацебо	MEDI038	Плацебо	MEDI038
	(Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	2 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	(Доза инсулина < 20 ЕД/день) ^c N = 6	2 (Доза инсулина < 20 ЕД/день) ^c N = 7	0 (Всего) N = 20	MEDI0382 (Всего) N = 21
Доза 200 мкг (дни с 12 по 18)						
N	14	14	6	7	20	21
Среднее значение (SD)	48,40 (26,85)	73,53 (21,25)	70,36 (25,56)	89,01 (12,47)	54,99 (27,78)	78,69 (19,90)
Медианное значение (мин., макс.)	51,40 (8,9, 88,5)	79,59 (21,8, 93,7)	76,68 (20,8, 90,7)	96,38 (69,1, 100,0)	57,89 (8,9, 90,7)	80,69 (21,8, 100,0)
Изменение относительно исходного уровня						
N	12	13	6	6	18	19

Процент времени пребывания уровня глюкозы в пределах целевого диапазона (%) при CGM	Плацебо	MEDI038	Плацебо	MEDI038	Плацебо	MEDI038
	(Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	(Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день)) N =14	(Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c N = 6	(Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 7	(Всего) N = 20	(Всего) N = 21
Среднее значение (SD)	-3,94 (22,70)	11,20 (17,40)	-7,41 (21,45)	24,48 (17,23)	-5,10 (21,72)	15,39 (18,01)
Медианное значение (мин., макс.)	-4,74 (-39,5, 42,5)	11,27 (-28,9, 40,9)	-2,87 (-41,7, 17,1)	23,79 (4,9, 47,0)	-3,34 (-41,7, 42,5)	14,44 (-28,9, 47,0)
Среднее изменение, определенное по методу LS ^b (90% CI)	-5,80 (-15,25, 3,65)	12,92 (3,85, 21,99)	-3,97 (-18,65, 10,72)	21,04 (6,36, 35,73)	-5,34 (-12,77, 2,10)	15,62 (8,39, 22,86)
Разница в	---	18,72	---	25,01	---	20,96

Процент времени пребывания уровня глюкозы в пределах целевого диапазона (%) при CGM	Плацебо (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	MEDI038 2 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день)) N =14	Плацебо (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 6	MEDI038 2 (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 7	Плацебо (Всего) N = 20	MEDI0382 (Всего) N = 21
среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^b (90% CI)		(5,46, 31,99)		(3,25, 46,77)		(10,58, 31,34)
Р-значение для разницы в среднем изменении, определенном по	---	0,024	---	0,064	---	0,002

Процент времени пребывания уровня глюкозы в пределах целевого диапазона (%) при CGM	Плацебо	MEDI038	Плацебо	MEDI038	Плацебо	MEDI038
	(Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	2 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	(Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 6	2 (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 7	о (Всего) N = 20	MEDI0382 (Всего) N = 21
методу LS (по сравнению с плацебо) ^b						
Доза 300 мкг (дни с 26 по 32)						
N	14	12	6	7	20	19
Среднее значение (SD)	45,36 (29,87)	71,69 (28,79)	29,69 (41,08)	89,31 (11,18)	40,66 (33,30)	78,18 (24,99)
Медианное значение (мин., макс.)	48,84 (0,0, 81,9)	83,04 (0,0, 97,4)	8,30 (0,0, 95,0)	95,35 (71,0, 97,2)	43,24 (0,0, 95,0)	83,51 (0,0, 97,4)
Изменение относительно исходного уровня						
N	12	11	6	6	18	17

Процент времени пребывания уровня глюкозы в пределах целевого диапазона (%) при CGM	Плацебо	MEDI038	Плацебо	MEDI038	Плацебо	MEDI038
	(Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	(Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	(Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 6	(Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 7	(Всего) N = 20	(Всего) N = 21
Среднее значение (SD)	-7,38 (26,11)	8,44 (30,29)	-48,08 (46,47)	25,61 (21,38)	-20,95 (38,28)	14,50 (28,07)
Медианное значение (мин., макс.)	0,75 (-52,2, 26,4)	13,31 (-77,7, 34,8)	-60,98 (-93,9, 32,2)	23,18 (3,0, 55,5)	-14,84 (-93,9, 32,2)	18,31 (-77,7, 55,5)
Среднее изменение, определенное по методу LS ^b (90% CI)	-9,19 (-22,82, 4,44)	10,40 (-3,85, 24,66)	-39,60 (-64,65, -14,55)	17,13 (-7,92, 42,18)	-21,23 (-33,13, -9,32)	14,79 (2,54, 27,04)

Процент времени пребывания уровня глюкозы в пределах целевого диапазона (%) при CGM	Плацебо (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	MEDI038 2 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день)) N =14	Плацебо (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 6	MEDI038 2 (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 7	Плацебо (Всего) N = 20	MEDI0382 (Всего) N = 21
Разница в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^b (90% CI)	---	19,59 (-0,33, 39,52)	---	56,73 (19,62, 93,84)	---	36,02 (18,94, 53,10)
Р-значение для разницы в среднем	---	0,105	---	0,021	---	0,001

Процент времени пребывания уровня глюкозы в пределах целевого диапазона (%) при CGM	Плацебо	MEDI038	Плацебо	MEDI038	Плацебо (Всего) N = 20	MEDI0382 (Всего) N = 21
	(Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N=14	2 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	(Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c N = 6	2 (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^c) N = 7		
изменения, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^b						

ANCOVA = ковариационный анализ; CGM = непрерывный мониторинг уровня глюкозы; CI = доверительный интервал; ITT = популяция с назначенным лечением; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

^a Целевой диапазон глюкозы = от 70 мг/дл [3,9 ммоль/л] до 180 мг/дл [10 ммоль/л]

^b Среднее значение, определенное по методу LS, ассоциированный с ним CI и P-значение по результатам ANCOVA с эффектом для группы лечения и исходным значением в качестве ковариаты.

^c 5/6 субъектов в группе с дозой инсулина плацебо < 20 ЕД/день и 6/7 субъектов в группе с дозой инсулина MEDI0382 < 20 ЕД/день получали только пероральное противодиабетическое лечение.

Изменение веса тела

[00163] Статистически значимое среднее снижение, определенное по методу LS, с дня 1 по день 33 в абсолютных и процентных значениях веса тела наблюдалось в группе, получавшей котадутид, по сравнению с группой, получавшей плацебо (-3,41 кг [-3,69%] по сравнению с -0,13 кг [-0,21%], $p < 0,001$; таблица 8). Различия в снижении веса тела в группе, получавшей котадутид, по сравнению с группой, получавшей плацебо, можно наблюдать на протяжении всего периода исследования, начиная с дня 5 (фигура 4). Большая потеря веса наблюдалась в группе инсулина < 20 ЕД/день (-5,38%) по сравнению с группой инсулина ≥ 20 ЕД/день (-2,69%).

Таблица 8. Процентное изменение и абсолютное изменение веса (кг) с течением времени – ГТТ-популяция

Вес	Плацебо (Доза инсулина а ≥ 20 ЕД/день) N = 14	MEDIO 382 (Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день) N = 14	Плацебо (Доза инсулина а < 20 ЕД/день ^b) N = 6	MEDIO 382 (Доза инсулина < 20 ЕД/день ^b) N = 7	Плацебо (Всего) N = 20	MEDIO 382 (Всего) N = 21
	День 1 (кг)					
N	14	14	6	7	20	21
Среднее значение (SD)	92,41 (17,61)	93,89 (10,26)	88,92 (11,77)	96,01 (29,04)	91,37 (15,85)	94,60 (17,96)
Медиан ное значение (мин., макс.)	89,10 (56,7, 120,1)	97,35 (71,8, 107,5)	84,65 (78,4, 108,8)	93,20 (69,5, 155,0)	88,10 (56,7, 120,1)	97,30 (69,5, 155,0)
Окончание дозирования (день 33) (кг)						
N	14	12	6	7	20	19

Среднее значение (SD)	92,50 (18,63)	94,13 (6,71)	88,22 (11,68)	91,27 (28,87)	91,22 (16,66)	93,08 (17,53)
Медианное значение (мин., макс.)	89,05 (54,6, 121,7)	96,15 (81,7, 103,2)	84,05 (78,0, 107,8)	88,70 (63,5, 149,3)	87,05 (54,6, 121,7)	94,10 (63,5, 149,3)
Процентное изменение с дня 1 (%)						
N	14	12	6	7	20	19
Среднее значение (SD)	-0,11 (2,39)	-2,61 (2,23)	-0,78 (1,37)	-5,26 (1,81)	-0,31 (2,12)	-3,59 (2,42)
Медианное значение (мин., макс.)	0,10 (-3,7, 4,9)	-2,00 (-8,1, - 0,3)	-0,67 (-2,5, 0,8)	-4,53 (-8,6, - 3,7)	-0,35 (-3,7, 4,9)	-3,68 (-8,6, - 0,3)
Среднее изменение ^a , определенное по методу LS (90% CI)	-0,04 (-1,10, 1,03)	-2,69 (-3,84, - 1,54)	-0,64 (-1,72, 0,45)	-5,38 (-6,39, - 4,38)	-0,21 (-1,05, 0,62)	-3,69 (-4,55, - 2,83)
Разница в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^a	---	-2,66 (-4,23, - 1,08)	---	-4,74 (-6,23, - 3,26)	---	-3,47 (-4,68, - 2,26)

Р- значение для разницы в среднем изменении, определенн ом по методу LS (по сравнению с плацебо) ^a	---	0,008	---	<0,001	---	<0,001
Абсолютное изменение с дня 1 (кг)						
N	14	12	6	7	20	19
Среднее значение (SD)	0,09 (2,06)	-2,60 (2,31)	-0,70 (1,14)	-4,74 (0,88)	-0,15 (1,84)	-3,39 (2,16)
Медиан ное значение (мин., макс.)	0,05 (-3,3, 4,1)	-1,90 (-8,3, - 0,3)	-0,70 (-2,0, 0,7)	-4,50 (-6,0, - 3,6)	-0,35 (-3,3, 4,1)	-3,60 (-8,3, - 0,3)
Среднее изменение, определенн ое по методу LS ^a (90% CI)	0,13 (-0,88, 1,15)	-2,66 (-3,75, - 1,56)	-0,73 (-1,50, 0,05)	-4,72 (-5,44, - 4,00)	-0,13 (-0,90, 0,64)	-3,41 (-4,20, - 2,62)
Разница в среднем изменении, определенн ом по методу LS	---	-2,79 (-4,29, - 1,29)	---	-3,99 (-5,05, - 2,93)	---	-3,28 (-4,39, - 2,18)

(по сравнению с плацебо) ^a (90% CI)						
P-значение для разницы в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^a	---	0,004	---	<0,001	---	<0,001

ANCOVA = ковариационный анализ; CI = доверительный интервал; ITT = популяция с назначенным лечением; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

^a Среднее значение, определенное по методу LS, ассоциированный с ним CI и P-значение по результатам ANCOVA с эффектом для группы лечения и значением на день 1 в качестве ковариаты.

^b 5/6 субъектов в группе с дозой инсулина плацебо < 20 ЕД/день и 6/7 субъектов в группе с дозой инсулина MEDI0382 < 20 ЕД/день получали только пероральное противодиабетическое лечение.

Влияние котадутида на снижение уровня глюкозы

[00164] Субъекты подвергались непрерывному мониторингу уровня глюкозы (CGM), начиная с дня -14 по день 40 (\pm 5 дней), с заменой датчиков в течение 14-дневных интервалов. Показания CGM использовались для анализа изменения среднего уровня глюкозы при CGM и AUC_{7д} глюкозы, коэффициента вариации в качестве маркера гликемической вариабельности и времени пребывания в целевом диапазоне уровня глюкозы и гипогликемии, для обеспечения возможности сравнения различных уровней доз.

[00165] Субъекты, получавшие котадутид, показали прогрессивно увеличивающуюся разницу в среднем изменении, определенном по методу LS, от исходного уровня до 7-дневного периода дозирования в процентах времени пребывания в пределах целевого диапазона уровня глюкозы (70-180 мг/дл), по сравнению с субъектами, получавшими плацебо (100 мкг: 22,74%; $p = 0,011$; 200 мкг: 20,96%, $p = 0,002$; 300 мкг [Дни 19-25]: 35,23%, $p < 0,001$; 300 мкг [Дни 26-32]: 36,02%, $p = 0,001$). В течение всего периода дозирования субъекты, получавшие котадутид, пребывали в пределах целевого диапазона глюкозы 70-180 мг/дл значительно больший средний процент времени по сравнению с субъектами, получавшими плацебо (78,67% против 44,89%, $p < 0,001$; таблица 9).

[00166] В течение всего периода дозирования субъекты, получавшие котадутид, пребывали в пределах диапазона гипергликемии > 180 мг/дл значительно меньший средний процент времени (10,50% по сравнению с 37,39%, $p = 0,001$) по сравнению с субъектами, получавшими плацебо, особенно в подгруппе с дозой инсулина < 20 ЕД/день (таблица 9 и фигура 5). Уменьшение времени гипергликемического диапазона наблюдалось от исходного уровня до конца каждого 7-дневного периода дозирования (таблица 10). Наблюдалось меньшее время пребывания в состоянии гипергликемии, несмотря на общее снижение потребности в дозе инсулина в группе котадутиды (см. обсуждение "Влияние котадутиды на коррекцию дозы инсулина" ниже и таблицу 15 ниже).

[00167] Кроме того, субъекты в группе, получавшей котадутид, больше времени находились в состоянии гипогликемии (диапазон уровня глюкозы < 70 мг/дл) по сравнению с группой, получавшей плацебо (6,07% по сравнению с 2,73%, $p = 0,061$), в течение всего периода дозирования; это различие было статистически значимым у тех, кто принимал инсулин в дозе ≥ 20 ЕД/день (5,68% по сравнению с 2,10%, $p = 0,008$; таблица 9). Однако не наблюдалось статистически значимых различий во времени гипогликемии между группами котадутиды и плацебо при сравнении 7-дневных периодов от исходного уровня до окончания периода каждого уровня дозы (таблица 11).

[00168] Статистически значимое увеличение среднего значения, определенного по методу LS, от исходного уровня до конца периода дозирования 300 мкг в процентах времени пребывания в клинически значимом гипогликемическом диапазоне (< 54 мг/дл), наблюдалось на протяжении всего 32-дневного периода дозирования в группе, получавшей котадутид, по сравнению с группой, получавшей плацебо (2,01% по сравнению с 0,66%; $p = 0,010$) (таблица 9).

[00169] Оценка при каждом уровне дозы выявила статистически значимо больший процент времени пребывания на уровне ниже 54 мг/дл по сравнению с плацебо при уровне дозы 50 мкг (таблица 12). Однако по мере увеличения уровня дозы наблюдали меньший

процент времени пребывания на уровне ниже 54 мг/дл в группе, получавшей котадутид, и разница по сравнению с группой, получавшей плацебо, уменьшалась; в последнюю неделю приема 300 мкг не было клинически значимой разницы по сравнению с плацебо. Снижение процента времени пребывания в состоянии клинически значимой гипогликемии, вероятно, было связано с продолжающимся снижением доз инсулина и сульфонилмочевины на протяжении всего периода дозирования котадутида (фиг. 6).

[00170] В отношении значений средних уровней глюкозы наблюдали значительное снижение по сравнению с исходным уровнем до конца каждого 7-дневного периода дозирования в группе дозирования котадутида по сравнению с группой дозирования плацебо ($p \leq 0,003$, на основе среднего изменения, определенного по методу LS) (таблица 13). Среднее значение в отношении глюкозы при дозе 50 мкг составило 133,7 мг/дл, при дозе 100 мкг - 127,6 мг/дл, при дозе 200 мкг - 131,7 мг/дл, а при дозе 300 мкг (дни 26-32) 125,4 мг/дл. Уровень общей глюкозы в течение каждого периода дозирования ($AUC_{7д}$) был значительно снижен по сравнению с исходным уровнем (дни от -8 до -2) в группе, получавшей котадутид, по сравнению с группой, получавшей плацебо, (на основе среднего изменения, определенного по методу LS).

Статистически значимой разницы в среднем изменении, определенном по методу LS, коэффициента вариации уровня глюкозы по шкале от исходного уровня до конца каждого 7-дневного периода дозирования между группой, получавшей котадутид, и группой, получавшей плацебо, не было. Кроме того, средние изменения, определенные по методу LS, в коэффициенте вариации уровня глюкозы от исходного уровня до конца последнего периода дозирования (дни 26-32) у субъектов, принимавших котадутид, были сопоставимы между субъектами в подгруппе с дозой инсулина < 20 ЕД/день по сравнению с подгруппой с дозой инсулина ≥ 20 ЕД/день.

Таблица 9. Процент времени пребывания при различных диапазонах уровня глюкозы при CGM во время лечения – ITT-популяция

Диапазон уровня глюкозы:	Плацебо	MEDI03	Плацебо	MEDI03	Плацебо (Всего)	MEDI03 (Всего)
	(Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день)	(Доза инсулина ≥ 20 ЕД/день)	(Доза инсулина < 20 ЕД/день ^a)	(Доза инсулина < 20 ЕД/день ^a)		
	N = 14	N = 14	N = 14	N = 7	N = 20	N = 21

			N = 6			
< 54 мг/дл	0,68	1,93*	0,61	2,15	0,66	2,01*
<70 мг/дл	2,10	5,68*	4,19	6,85	2,73	6,07
70 -180 мг/дл	46,67	73,09*	40,73	89,85*	44,89	78,67*
>180 мг/дл	44,09	14,09*	21,75	3,31	37,39	10,50*

^a 5/6 субъектов в группе с дозой инсулина плацебо < 20 ЕД/день и 6/7 субъектов в группе с дозой инсулина MEDI0382 < 20 ЕД/день получали только пероральное противодиабетическое лечение.

* значимость при $p < 0,05$

Таблица 10. Изменение в процентах времени пребывания уровня глюкозы в пределах гипергликемического диапазона при CGM (> 180 мг/дл [10 ммоль/л]) в течение 7-дневных периодов от исходного уровня до окончания дозирования при дозах 100, 200 и 300 мкг - ГТТ-популяция

Процент времени при CGM Уровень глюкозы при гипергликемии	100 мкг (дни с 5 по 11)		200 мкг (дни с 12 по 18)		300 мкг (дни с 19 по 25)		300 мкг (дни с 26 по 32)	
	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21
Исходный уровень (дни от -8 до -2)								
n	19	20	19	20	19	20	19	20
Среднее значение (SD)	33,10 (27,98)	33,91 (19,92)	33,10 (27,98)	33,91 (19,92)	33,10 (27,98)	33,91 (19,92)	33,10 (27,98)	33,91 (19,92)
Медианное значение (мин., макс.)	33,93 (0,0, 91,1)	35,19 (0,0, 77,5)	33,93 (0,0, 91,1)	35,19 (0,0, 77,5)	33,93 (0,0, 91,1)	35,19 (0,0, 77,5)	33,93 (0,0, 91,1)	35,19 (0,0, 77,5)
Окончание периода дозирования								
n	19	21	20	21	20	20	20	19
Среднее значение (SD)	43,45 (28,53)	10,46 (14,10)	41,92 (29,73)	14,77 (20,69)	36,54 (31,12)	10,65 (13,95)	31,29 (31,68)	10,00 (16,81)
Медианное значение (мин., макс.)	42,56 (0,0, 98,5)	3,72 (0,0, 49,7)	39,78 (3,9, 91,1)	6,61 (0,0, 73,0)	32,90 (0,0, 91,1)	5,81 (0,3, 61,7)	21,55 (0,0, 88,8)	4,38 (0,0, 71,0)
Изменение от исходного уровня до окончания периода дозирования								
n	17	19	18	19	18	18	18	17
Среднее значение (SD)	4,91 (16,60)	-24,45 (15,59)	6,36 (21,76)	-19,36 (19,66)	0,02 (27,21)	-23,50 (17,33)	-5,89 (29,99)	-25,49 (18,29)
Медианное значение (мин., макс.)	2,49 (-18,8, 37,6)	-19,57 (-57,4, -2,2)	5,58 (-45,3, 43,8)	-17,72 (-54,4, 25,5)	1,40 (-63,2, 59,8)	-19,64 (-54,8, 1,4)	-6,30 (-63,2, 51,6)	-23,12 (-55,5, -2,6)
Среднее изменение, определенное по методу LS ^a (90% CI)	5,10 (-0,76, 10,97)	-24,62 (-30,17, -19,08)	6,23 (-1,48, 13,94)	-19,24 (-26,74, -11,73)	-0,01 (-7,98, 7,97)	-23,47 (-31,45, -15,50)	-6,21 (-15,19, 2,77)	-25,15 (-34,39, -15,91)
Разница в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^a (90% CI)	---	-29,72 (-37,79, -21,65)	---	-25,47 (-36,23, -14,71)	---	-23,47 (-34,74, -12,19)	---	-18,94 (-31,83, -6,05)
P-значение для разницы в среднем изменении, определенном по методу	---	<0,001	---	<0,001	---	0,001	---	0,018

LS (по сравнению с плацебо) ^a								
--	--	--	--	--	--	--	--	--

ANCOVA = ковариационный анализ; CGM = непрерывный мониторинг уровня глюкозы; CI = доверительный интервал; ITT = популяция с назначенным лечением; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

^a Среднее значение, определенное по методу LS, ассоциированный с ним CI и P-значение по результатам ANCOVA с эффектом для группы лечения и исходным значением в качестве ковариаты.

Таблица 11. Изменение в процентах времени пребывания уровня глюкозы в пределах гипогликемического диапазона при CGM (<70 мг/дл [3,9 ммоль/л]) в течение 7-дневных периодов от исходного уровня до окончания дозирования при дозах 100, 200 и 300 мкг - ITT-популяция

Процент времени при CGM Пребывания глюкозы в пределах гипогликемического диапазона	100 мкг (дни с 5 по 11)		200 мкг (дни с 12 по 18)		300 мкг (дни с 19 по 25)		300 мкг (дни с 26 по 32)	
	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21
Исходный уровень (дни от -8 до -2)								
n	19	20	19	20	19	20	19	20
Среднее значение (SD)	4,05 (5,69)	2,07 (3,67)	4,05 (5,69)	2,07 (3,67)	4,05 (5,69)	2,07 (3,67)	4,05 (5,69)	2,07 (3,67)
Медианное значение (мин., макс.)	1,64 (0,0, 20,8)	0,45 (0,0, 15,5)	1,64 (0,0, 20,8)	0,45 (0,0, 15,5)	1,64 (0,0, 20,8)	0,45 (0,0, 15,5)	1,64 (0,0, 20,8)	0,45 (0,0, 15,5)
Окончание периода дозирования								
n	19	21	20	21	20	20	20	19
Среднее значение (SD)	3,02 (5,55)	4,20 (5,72)	3,09 (5,09)	6,53 (6,66)	2,97 (7,83)	6,67 (8,63)	3,05 (7,88)	6,55 (7,90)
Медианное значение (мин., макс.)	0,00 (0,0, 19,3)	0,89 (0,0, 17,0)	0,69 (0,0, 21,0)	4,17 (0,0, 20,4)	0,00 (0,0, 34,6)	5,28 (0,0, 37,6)	0,00 (0,0, 33,5)	4,23 (0,0, 26,1)
Изменение от исходного уровня до окончания периода дозирования								
n	10	10	11	10	11	9	11	8
Среднее значение (SD)	-1,79 (8,68)	3,51 (6,35)	-2,46 (8,09)	1,47 (8,22)	-2,25 (11,55)	5,10 (14,19)	-2,96 (11,63)	4,66 (10,16)
Медианное значение (мин., макс.)	-3,72 (-12,0, 14,9)	3,39 (-5,5, 14,4)	-2,08 (-11,9, 16,5)	2,22 (-15,2, 16,3)	-4,01 (-13,0, 30,2)	2,60 (-14,7, 34,9)	-3,87 (-15,5, 29,0)	1,07 (-8,7, 22,1)
Среднее изменение ^a , определенное по методу LS (90% CI)	-0,54 (-4,30, 3,22)	2,26 (-1,50, 6,02)	-0,99 (-4,21, 2,22)	-0,14 (-3,51, 3,24)	-0,85 (-6,90, 5,20)	3,39 (-3,32, 10,10)	-1,81 (-6,81, 3,19)	3,09 (-2,79, 8,98)
Разница в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^a (90% CI)	---	2,80 (-2,66, 8,25)	---	0,86 (-3,89, 5,61)	---	4,25 (-4,93, 13,42)	---	4,91 (-2,91, 12,72)

Р-значение для разницы в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^a	---	0,385	---	0,758	---	0,432	---	0,289
---	-----	-------	-----	-------	-----	-------	-----	-------

ANCOVA = ковариационный анализ; CGM = непрерывный мониторинг уровня глюкозы; CI = доверительный интервал; ITT = популяция с назначенным лечением; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

^a Среднее значение, определенное по методу LS, ассоциированный с ним CI и Р-значение по результатам ANCOVA с эффектом для группы лечения и исходным значением в качестве ковариаты.

Таблица 12. Изменение в процентах времени пребывания уровня глюкозы в пределах клинически значимого гипогликемического диапазона при CGM (< 54 мг/дл [3,0 ммоль/л]) в течение 7-дневных периодов от исходного уровня до окончания дозирования при дозах 100, 200 и 300 мкг - ITT-популяция

Процент времени при CGM пребывания уровня глюкозы в пределах клинически значимого гипогликемического диапазона	50 мкг (дни с 1 по 4) ^b		100 мкг (дни с 5 по 11)		200 мкг (дни с 12 по 18)		300 мкг (дни с 19 по 25)		300 мкг (дни с 26 по 32)	
	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21
Исходный уровень (дни от -8 до -2)										
n	19	20	19	20	19	20	19	20	19	20
Среднее значение (SD)	0,71 (1,42)	0,45 (0,79)	0,71 (1,42)	0,45 (0,79)	0,71 (1,42)	0,45 (0,79)	0,71 (1,42)	0,45 (0,79)	0,71 (1,42)	0,45 (0,79)
Медианное значение (мин., макс.)	0,00 (0,0, 5,1)	0,00 (0,0, 2,4)	0,00 (0,0, 5,1)	0,00 (0,0, 2,4)	0,00 (0,0, 5,1)	0,00 (0,0, 2,4)	0,00 (0,0, 5,1)	0,00 (0,0, 2,4)	0,00 (0,0, 5,1)	0,00 (0,0, 2,4)
Окончание периода дозирования										
n	20	20	19	21	20	21	20	20	20	19
Среднее значение (SD)	0,72 (1,38)	2,94 (4,60)	0,75 (1,84)	1,28 (1,96)	0,68 (1,20)	2,34 (3,03)	0,79 (2,00)	2,41 (4,55)	0,82 (2,20)	1,65 (2,40)
Медианное значение (мин., макс.)	0,00 (0,0, 4,3)	1,02 (0,0, 15,5)	0,00 (0,0, 7,3)	0,00 (0,0, 6,5)	0,00 (0,0, 3,9)	0,75 (0,0, 9,3)	0,00 (0,0, 8,2)	0,70 (0,0, 18,6)	0,00 (0,0, 8,5)	0,45 (0,0, 6,8)
Изменение от исходного уровня до окончания периода дозирования										
n	8	6	8	6	8	6	8	6	8	5
Среднее значение (SD)	-0,61 (2,30)	4,96 (5,88)	-0,90 (1,35)	1,47 (2,66)	-0,76 (2,51)	-0,06 (2,62)	-1,10 (0,77)	3,71 (8,18)	-1,46 (1,61)	0,15 (2,22)
Медианное значение (мин., макс.)	-0,51 (-4,0, 3,5)	2,19 (-0,3, 15,0)	-0,64 (-4,0, 0,6)	1,35 (-1,5, 4,8)	-0,66 (-4,0, 3,5)	-0,34 (-2,4, 4,8)	-0,66 (-2,3, -0,4)	-0,78 (-2,4, 17,5)	-0,66 (-4,1, -0,4)	-0,44 (-2,4, 3,5)
Среднее изменение, определенное по методу LS ^a	-0,49 (-2,94, 1,96)	4,79 (1,96, 7,62)	-0,85 (-2,07, 0,37)	1,41 (0,00, 2,81)	-0,64 (-1,79, 0,51)	-0,21 (-1,54, 1,12)	-0,99 (-4,35, 2,37)	3,58 (-0,30, 7,46)	-1,45 (-2,18, -0,72)	0,13 (-0,80, 1,06)

(90% CI)										
Разница в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^a (90% CI)	---	5,28 (1,54, 9,03)	---	2,25 (0,39, 4,12)	---	0,43 (-1,33, 2,19)	---	4,57 (-0,57, 9,71)	---	1,58 (0,40, 2,76)
P-значение для разницы в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^a	---	0,028	---	0,053	---	0,669	---	0,138	---	0,036

ANCOVA = ковариационный анализ; CGM = непрерывный мониторинг уровня глюкозы; CI = доверительный интервал; ITT = популяция с назначенным лечением; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

^a Среднее значение, определенное по методу LS, ассоциированный с ним CI и P-значение по результатам ANCOVA с эффектом для группы лечения и исходным значением в качестве ковариаты.; ^b Примечание: дни с 1 по 4, не 7 дней

Таблица 13. Изменение среднего уровня глюкозы при CGM в течение 7-дневных периодов от исходного уровня до окончания дозирования при дозах 100, 200 и 300 мкг - ITT-популяция

Уровень глюкозы в течение 7-дневных периодов (мг/дл)	100 мкг (дни с 5 по 11)		200 мкг (дни с 12 по 18)		300 мкг (дни с 19 по 25)		300 мкг (дни с 26 по 32)	
	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21	Плацебо N = 20	MEDI0382 N = 21
Исходный уровень (дни от -8 до -2)								
n	18	19	18	19	18	19	18	19
Среднее значение (SD)	165,004 (48,775)	165,077 (26,229)	165,004 (48,775)	165,077 (26,229)	165,004 (48,775)	165,077 (26,229)	165,004 (48,775)	165,077 (26,229)
Медианное значение (мин., макс.)	161,605 (107,24, 276,35)	165,848 (118,50, 216,45)	161,605 (107,24, 276,35)	165,848 (118,50, 216,45)	161,605 (107,24, 276,35)	165,848 (118,50, 216,45)	161,605 (107,24, 276,35)	165,848 (118,50, 216,45)
Окончание периода дозирования								
n	18	19	20	21	17	20	15	18
Среднее значение (SD)	185,010 (53,109)	127,599 (23,800)	177,927 (57,204)	131,724 (43,733)	178,425 (53,948)	124,894 (24,673)	176,910 (58,571)	125,382 (29,613)
Медианное значение (мин., макс.)	178,200 (92,40, 302,90)	122,769 (98,55, 194,98)	168,599 (102,49, 303,53)	121,570 (90,05, 279,63)	176,971 (85,80, 287,52)	123,277 (80,70, 207,09)	160,421 (82,36, 279,27)	121,594 (94,61, 220,54)
Изменение от исходного уровня до окончания периода дозирования								
n	16	17	18	19	15	18	13	16
Среднее значение (SD)	9,612 (26,880)	-35,628 (17,787)	9,692 (37,404)	-30,668 (42,001)	10,064 (32,001)	-38,623 (28,722)	6,564 (51,940)	-41,401 (32,446)
Медианное значение (мин., макс.)	4,073 (-35,80, 58,08)	-31,685 (-74,66, -8,31)	5,049 (-55,89, 90,84)	-32,533 (-81,73, 98,29)	8,331 (-33,47, 73,48)	-35,498 (-80,02, 16,60)	2,924 (-91,74, 120,58)	-51,123 (-95,54, 4,09)
Среднее изменение, определенное по методу LS* (90% CI)	10,38 (1,38, 19,38)	-36,35 (-45,08, -27,62)	9,68 (-5,78, 25,14)	-30,66 (-45,71, -15,61)	10,22 (-1,72, 22,15)	-38,75 (-49,64, -27,86)	6,52 (-12,00, 25,05)	-41,37 (-58,06, -24,67)
Разница в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо)* (90% CI)	---	-46,73 (-59,29, -34,16)	---	-40,34 (-61,91, -18,76)	---	-48,97 (-65,12, -32,81)	---	-47,89 (-72,83, -22,95)

Р-значение для разницы в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо)*	---	<0,001	---	0,003	---	<0,001	---	0,003
---	-----	--------	-----	-------	-----	--------	-----	-------

ANCOVA = ковариационный анализ; CGM = непрерывный мониторинг уровня глюкозы; CI = доверительный интервал; ITT = популяция с назначенным лечением; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

* Среднее значение, определенное по методу LS, ассоциированный с ним CI и Р-значение по результатам ANCOVA с эффектом для группы лечения и исходным значением в качестве ковариаты.

Влияние котадутида на экскрецию альбумина с мочой и eGFR

[00171] Среднее соотношение альбумин/креатинин в моче (UACR) было ниже в группе, получавшей котадутид, по сравнению с группой, получавшей плацебо, с дня 19 до окончания дозирования и в течение 8 дней в период последующего наблюдения. Нестатистически значимое среднее снижение UACR, определенное по методу LS, от исходного уровня до окончания дозирования (день 33) наблюдалось в группе, получавшей котадутид (-3,05 мг/ммоль), в то время как в группе, получавшей плацебо, UACR увеличивался (на 2,02 мг/ммоль) в течение этого периода времени (таблица 14А). Среднее изменение UACR по сравнению с исходным уровнем у субъектов с микро- или макроальбуминурией представлено на фигуре 7. Изменение UACR по сравнению с исходным уровнем у субъектов со средним UACR > 3 мг/ммоль на исходном уровне показано в таблице 14В.

Таблица 14А. Изменение соотношения альбумин:креатинин в моче от исходного уровня до окончания дозирования - ITT-популяция

Альбумин/Креатинин (мг/ммоль)	Плацебо (Всего) N = 20	MEDI0382 (Всего) N = 21
Исходный уровень		
N	20	21
Среднее значение (SD)	9,51 (17,49)	11,07 (23,65)
Медианное значение (мин., макс.)	2,43 (0,3, 69,5)	3,03 (0,4, 85,3)
Окончание дозирования (день 33)		
N	19	17
Среднее значение (SD)	11,95 (24,17)	10,06 (22,83)
Медианное значение (мин., макс.)	3,20 (0,2, 99,3)	2,00 (0,4, 88,5)
Изменение относительно исходного уровня		
N	19	17
Среднее значение (SD)	2,02 (8,22)	-3,05 (8,10)
Медианное значение (мин., макс.)	0,00 (-11,4, 29,8)	-0,60 (-32,2, 3,2)
Среднее изменение, определенное по методу LS ^a (90% CI)	2,02 (-1,20, 5,24)	-3,05 (-6,46, 0,35)
Разница в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^a (90% CI)	---	-5,07 (-9,77, -0,38)

Р-значение для разницы в среднем изменении, определенном по методу LS (по сравнению с плацебо) ^a	---	0,077
---	-----	-------

ANCOVA = ковариационный анализ; CI = доверительный интервал; ITT = популяция с назначенным лечением; LS = метод наименьших квадратов; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

^a Среднее значение, определенное по методу LS, ассоциированный с ним CI и Р-значение по результатам ANCOVA с эффектом для группы лечения и значением на исходном уровне в качестве ковариаты.

^b 5/6 субъектов в группе с дозой инсулина плацебо < 20 ЕД/день и 6/7 субъектов в группе с дозой инсулина MEDI0382 < 20 ЕД/день получали только пероральное противодиабетическое лечение.

[00172] Не наблюдалось статистически значимой разницы в среднем изменении, определенном по методу LS, от исходного уровня до окончания дозирования (день 33) между группой, получавшей котадутид, и группой, получавшей плацебо, с точки зрения eGFR (фигура 8).

Таблица 14В. Кратность изменения логарифмически преобразованного соотношения альбумин:креатинин в моче от исходного уровня до окончания дозирования у субъектов со средним значением UACR > 3 мг/ммоль на исходном уровне - ITT-популяция

Альбумин/Креатинин (мг/ммоль)	Плацебо (Всего) N = 9	MEDI0382 (Всего) N = 11
Исходный уровень		
N	9	11
Среднее значение	2,537	2,236
SD	0,946	1,170
Медианное значение	2,457	1,636
(мин., макс.)	(1,55, 4,24)	(1,11, 4,45)
Окончание дозирования (день 33)		
N	9	9
Среднее значение	2,571	1,767
SD	1,126	1,508
Медианное значение	2,251	1,253

(мин., макс.)	(1,19, 4,60)	(0,00, 4,48)
Кратность изменения в логарифмически преобразованном формате (по сравнению с плацебо) ^a		-0,70
Относительное изменение от исходного уровня до окончания дозирования (по сравнению с плацебо) ^b		50,55%
Геометрическое среднее (90% CI)	1,034 (0,674, 1,587)	0,511 (0,327, 0,800)
Среднее геометрическое соотношение (по сравнению с плацебо)		0,4945
90% CI		(0,277, 0,884)
P-значение ^c		0,0504

CI = доверительный интервал; ITT = популяция с назначенным лечением; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение.

^a Среднее отличие (логарифмически преобразованное UACR в момент окончания дозирования – логарифмически преобразованное UACR в исходном состоянии) между MEDI0382 и плацебо.

^b 1-экспоненциальная кратность изменения в логарифмическом преобразовании (MEDI0382 по сравнению с плацебо).

^c P-значение получено при сравнении плацебо с MEDI0382 на основе t-критерия для 2 выборок (неравная дисперсия с аппроксимацией Саттертуэйта).

Влияние котадутида на корректировку дозы инсулина

[00173] Влияние котадутида на коррекцию дозы инсулина оценивали для пациентов, получавших ≥ 20 ЕД/день инсулина. Для всех субъектов, получавших инсулин, котадутид обеспечивал большее снижение по сравнению с исходным уровнем общей суточной дозы инсулина в каждый день исследования по сравнению с плацебо. Подгруппа субъектов с исходным уровнем HbA1c $< 8,0\%$ продемонстрировала еще большее снижение общей суточной дозы инсулина в течение периода дозирования по сравнению с субъектами с исходным уровнем HbA1c $\geq 8,0\%$. Среднее процентное снижение общей суточной дозы инсулина от исходного уровня до окончания дозирования было статистически значимым по сравнению с плацебо, особенно в подгруппе с HbA1c $< 8,0\%$ (таблица 15). Аналогичные результаты наблюдались в подгруппе субъектов с исходным уровнем HbA1c $\geq 8,0\%$, хотя статистическая значимость не была достигнута. Как показано на фигуре 10, процентное

снижение от исходного уровня в группе, получающей котадутид, в момент окончания лечения составило -35,2% (стандартное отклонение [SD] = 44,8) по сравнению с 0,8% (SD = 21,6; p = 0,012).

Таблица 15. Изменение общей суточной дозы инсулина от исходного уровня (день -2) до окончания дозирования (день 32) у субъектов с дозой инсулина ≥ 20 ЕД/день - популяция ИТТ

Общая суточная доза инсулина	Плацебо	MEDI03	Плацебо	MEDI03	Плацебо (Всего)	MEDI03 (Всего)
	(HbA1c на момент скрининга $\geq 8,0\%$)	82 (HbA1c на момент скрининга $\geq 8,0\%$)	(HbA1c на момент скрининга $\geq 8,0\%$)	82 (HbA1c на момент скрининга $< 8,0\%$)		
	N = 6	N = 5	N = 8	N = 9	N = 14	N = 14
Изменение от исходного уровня до окончания периода дозирования (ЕД/день)						
n	6	5	8	9	14	14
Среднее значение (SD)	0,5 (24,5)	-14,0 (37,3)	-1,3 (13,1)	-38,0 (61,1)	-0,5 (18,0)	-29,4 (53,5)
Медианное значение (мин., макс.)	6,0 (-46, 24)	-2,0 (-76, 20)	0,0 (-22, 16)	-18,0 (-194, 0)	0,0 (-46, 24)	-16,0 (-194, 20)
P-значение ^a	---	0,481	---	0,113	---	0,073
Изменение от исходного уровня до окончания периода дозирования (ЕД/кг)						
n	6	5	8	9	14	14
Среднее значение (SD)	0,0 (0,3)	-0,2 (0,5)	-0,0 (0,2)	-0,4 (0,6)	-0,0 (0,2)	-0,3 (0,5)
Медианное значение	0,1 (-1, 0)	-0,0 (-1, 0)	0,0 (-0, 0)	-0,2 (-2, 0)	0,0 (-1, 0)	-0,2 (-2, 0)

(мин., макс.)						
Р-значение ^a	---	0,444	---	0,108	---	0,065
Изменение от исходного уровня до окончания дозирования (%)						
n	6	5	8	9	14	14
Среднее значение (SD)	6,7 (25,4)	-21,3 (59,9)	-3,6 (18,7)	-42,9 (35,7)	0,8 (21,6)	-35,2 (44,8)
Медианное значение (мин., макс.)	7,9 (-35, 40)	-2,2 (-100, 33)	0,0 (-34, 18)	-56,5 (-100, 0)	0,0 (-35, 40)	-37,0 (-100, 33)
Р-значение ^b	---	0,321	---	0,014	---	0,012

HbA1c = гемоглобин A1c; ИТТ = популяция с назначенным лечением; макс. = максимум; мин. = минимум; SD = стандартное отклонение

^a Р-значение на основе t-критерия для 2 выборок (неравная дисперсия с аппроксимацией Саттертуэйта)

^b Р-значение на основе t-критерия для 2 выборок (равная дисперсия).

Артериальное давление и частота сердечных сокращений

[00174] По результатам ретроспективного анализа измерения АВРМ были следующими: среднее изменение от исходного уровня до дня 32: -1,15 мм рт. ст. по сравнению с 2,21 мм рт. ст. (систолическое, котадутид по сравнению с плацебо) и 2,54 мм рт. ст. по сравнению с 1,84 мм рт. ст. (диастолическое, котадутид по сравнению с плацебо). Также наблюдали повышение артериального давления в положении лежа по сравнению с исходным уровнем после 32 дней лечения: 1,44 мм рт. ст. по сравнению с 8,69 мм рт. ст. (систолическое, котадутид против плацебо) и 0,57 мм рт. ст. по сравнению с 3,40 мм рт. ст. (диастолическое, котадутид по сравнению с плацебо); однако эти изменения также не были клинически значимыми и были численно больше в группе, получавшей плацебо.

[00175] По результатам измерений в амбулаторных условиях, после 32 дней лечения наблюдали увеличение разницы постурального артериального давления: 8,9 мм рт. ст. по сравнению с 0,1 мм рт. ст. (систолическое, котадутид против плацебо) и 0,8 мм рт. ст. по сравнению с 1,8 мм рт. ст. (диастолическое, котадутид по сравнению с плацебо); однако эти изменения не были клинически значимыми.

[00176] По результатам клинических оценок и АВРМ в группе доз котадутида, начиная с дня 5, наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений. К дню 32 среднее изменение частоты пульса по сравнению с исходным уровнем (показатель в амбулаторных условиях) увеличилось на 14,13 уд./мин. у субъектов в группе дозы котадутида и на 3,14 уд./мин. у субъектов в группе дозы плацебо ($p < 0,001$). Ретроспективный анализ (проведенный после удаления отчетов ненадлежащего качества) данных 24-часовой частоты пульса, зарегистрированных АВРМ, показал среднее увеличение частоты сердечных сокращений от исходного уровня до дня 32 на 11,85 ударов в минуту у субъектов в группе дозы котадутида по сравнению с -0,92 ударов в минуту у субъектов в группе дозы плацебо. Средние изменения частоты сердечных сокращений от исходного уровня до дня 32 были численно больше во время сна (13,06 уд./мин. по сравнению с -2,28 уд./мин.) по сравнению с бодрствованием (10,78 уд./мин. по сравнению с -0,80 уд./мин.) у субъектов, принимавших котадутид и плацебо соответственно. К концу исследования (день 60) значимых различий в частоте сердечных сокращений по сравнению с исходным уровнем не наблюдалось.

Влияние котадутида на баланс жидкости

[00177] Клинически значимых различий между котадутидом и плацебо в отношении изменений общего объема воды в организме, объема внутриклеточной жидкости или объема внеклеточной жидкости от исходного уровня (день 1) до окончания дозирования с помощью биоимпедансной спектроскопии выявлено не было.

Фармакокинетические параметры

[00178] Оценивали конечные точки максимальной наблюдаемой концентрации (C_{max}), t_{max} и AUC_{0-24} на день 32 после приема котадутида в дозе 300 мкг; остаточную концентрацию в плазме крови (C_{trough}) при других уровнях дозы оценивали на дни 5, 12, 19, 32 и 33 для проверки воздействия препарата во время исследования.

[00179] Фармакокинетическую характеристику котадутида в дозе 300 мкг получали с использованием полных профилей РК, собранных в последний день дозирования в дозе 300 мкг (день 32). Дополнительные концентрации C_{trough} регистрировали в течение всего периода исследования для проверки воздействия.

[00180] В целом, данные РК, собранные в данном исследовании, свидетельствуют о том, что повторяющееся ежедневное SC введение котадутида в дозах от 50 до 300 мкг показывает линейную РК для C_{trough} , со средней C_{max} при 300 мкг 16,93 нг/мл и средним t_{max} 5,6 часов, что согласуется с данными, полученными в отношении субъектов без почечной недостаточности.

[00181] Краткий обзор основных параметров РК представлен в таблице 16, а воздействие C_{trough} - на фигуре 9.

Таблица 16. Краткий обзор параметров РК для MEDI0382 на день 32 после подкожной дозы в 300 мкг (среднее геометрическое [диапазон])

Когорта	Доза (мкг)	День дозирования	C_{max} (нг/мл)	t_{max} (ч.) ^a	AUC ₀₋₃₂ (нг.ч/мл)
1 (N = 18)	300	32	16,93 [5,17- 35,4]	5,6 [4-24]	285,93 [124,08-669,17] b

AUC₀₋₃₂ = площадь под кривой зависимости концентрации от времени в течение интервала дозирования; C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация; N = количество значений, включенных в статистический анализ; t_{max} = время до C_{max}

^a Медианное значение и диапазон

^b N = 16

Иммуногенность

[0100] Оценивали развитие ADA и титры (у всех субъектов с положительным результатом) (популяция, получавшая лечение). Ни у одного из субъектов не наблюдали положительного теста на ADA на исходном уровне. Всего 2 субъекта (4,9%) характеризовались положительным результатом в отношении ADA после исходного уровня (оба субъекта [9,5%] в группе с дозой котадутида). Ни у одного из субъектов не наблюдали уровень ADA, сильно возросший под действием лечения, что определялось как титр ADA на исходном уровне, который возрос в 4 или больше раз во время введения лекарственного средства. 1 субъект характеризовался положительным результатом в отношении ADA в день 12 (титр ≤ 5), при этом при последующих визитах результат был отрицательным. Один субъект характеризовался положительным результатом в отношении ADA на день 32 (титр = 2560), который оставался положительным на день 60 (титр = 160); через 6 месяцев после последнего визита титр антител составил 10, поэтому дополнительное последующее наблюдение для этого субъекта не было сочтено необходимым.

[0101] Нежелательных явлений (AE), связанных с положительными показателями ADA, зарегистрировано не было.

Безопасность/нежелательные явления

[0102] В данном исследовании зарегистрировали один случай смерти от диабетического кетоацидоза и холецистита, который был признан предположительно связанным с котадутидом; однако четких показателей связи с котадутидом выявлено не было.

[0103] Серьезные нежелательные явления (SAE) были уравновешены между группами, получающими плацебо, и группами, получающими котадутид.

[0104] Три субъекта сообщили о нежелательных явлениях, вызванных лечением (TEAE), которые привели к прекращению приема котадутида/плацебо; два субъекта были отнесены к группе, получавшей котадутид, а один - к группе, получавшей плацебо. Частота общих TEAE и TEAE, связанных с котадутидом/продуктом, была выше в группе доз котадутида по сравнению с группой доз плацебо и в основном была обусловлена побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. В целом, наиболее часто регистрируемыми TEAE на уровне предпочтительного термина (PT) у субъектов в группе доз котадутида были: тошнота, рвота, диарея и диспепсия. Большинство случаев тошноты и рвоты были легкой степени тяжести (степень 1); у одного субъекта наблюдалась тошнота и рвота тяжелой степени тяжести (степень 3). Все явления не относились к серьезным, носили преходящий характер, не приводили к прекращению исследования и разрешались к концу исследования.

[0105] Тяжелых случаев гипогликемии, потребовавших помощи третьих лиц или госпитализации, не наблюдали.

[0106] Было отмечено одно нежелательное явление (AE) - снижение скорости клубочковой фильтрации, что привело к прекращению приема котадутида/плацебо. Это AE возникло в связи с тошнотой и рвотой у субъекта, который принимал три различных диуретика.

[0107] У субъектов, получающих котадутид, во время лечения наблюдалось увеличение частоты пульса (величина которого была больше во время сна по сравнению с бодрствованием) и не было клинически или статистически значимых изменений артериального давления.

Выводы

[0108] Статистически значимое снижение $AUC_{0-4ч}$ уровня глюкозы в плазме крови в процентах во время ММТТ от исходного уровня до окончания лечения наблюдали в группе дозы котадутида, подобранной до уровня дозы 300 мкг, по сравнению с группой дозы плацебо.

[0109] В период лечения котадутидом достигался гликемический контроль, о чем свидетельствует значительное снижение уровня HbA1c и увеличение времени пребывания в целевом диапазоне глюкозы от 70 мг/дл до 180 мг/дл при CGM по сравнению с плацебо. Также наблюдалось значительное снижение уровня глюкозы натощак.

[0110] В группе доз котадутида по сравнению с группой доз плацебо наблюдали статистически значимое среднее снижение абсолютного веса тела, определенное по методу LS, с дня 1 по день 33.

[0111] В общей сложности у 2 субъектов в группе дозы котадутида (9,5%) во время исследования наблюдали развитие ADA в связи с лечением; один субъект оставался положительным в конце исследования и через 6 месяцев после последнего визита; через 6 месяцев после последнего визита титр антител составил 10, поэтому дополнительное последующее наблюдение для этого субъекта не было сочтено необходимым.

[0112] Субъекты, получающие котадутид, пребывали значительно больший процент времени в целевом диапазоне уровня глюкозы 70-180 мг/дл, меньший процент времени при значениях выше 180 мг/дл и имели значительно сниженный средний уровень глюкозы по сравнению с плацебо при всех уровнях дозы. Также наблюдалось численное снижение коэффициента вариации, отражающее улучшение вариабельности в отношении гликемии.

[0113] Наблюдали небольшой дисбаланс в процентном соотношении времени пребывания в состоянии гипогликемии в группе котадутида по сравнению с группой плацебо. По мере продолжения дозирования и корректировки дозы инсулина, % времени пребывания в диапазоне гипогликемии уменьшался и не был клинически или статистически значимым по сравнению с плацебо в момент окончания дозирования.

[0114] У субъектов, получающих котадутид, наблюдалось численное снижение соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) по сравнению с плацебо в течение периода дозирования.

[0115] Значительного влияния котадутида на eGFR или объем воды в организме не наблюдали.

[0116] Во время исследования в группе, получающей котадутид, наблюдали значительное и существенное снижение потребности в дозе инсулина. У субъектов с исходным уровнем HbA_{1c} < 8,0% наблюдали большее снижение уровня инсулина.

[0117] Повторяющееся ежедневное SC введение котадутида в дозах от 50 до 300 мкг показало линейную РК для C_{trough}, а ежедневная экспозиция при дозе 300 мкг сравнима с той, которая наблюдается у людей без почечной недостаточности.

Пример 3. Клиническая оценка котадутида в отношении пациентов с T2DM и почечной недостаточностью (фаза 2b)

[00182] Проводили рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование фазы 2b для демонстрации эффективности и безопасности котадутида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (T2DM) и диабетической болезнью почек (DKD).

(A) СУБЪЕКТЫ

[00183] В исследование включали субъектов с T2DM и диабетической болезнью почек (DKD) ($eGFR \geq 20$ и < 90 мл/мин./1,73 м² и микро- или макроальбуминурия). Примерно 593 участника прошли скрининг/регистрацию, в результате чего 237 из них случайным образом распределили для участия в исследовании, и 192 участника завершили лечение в рамках исследования.

[00184] Субъекты проходили скрининг в отношении следующих критериев включения и исключения.

[00185] Критерии включения:

- субъекты мужского и женского пола, возраст ≥ 18 и ≤ 79 лет на момент подписания информированного согласия;
- $eGFR$ от ≥ 20 до ≤ 90 мл/мин./1,73 м², определенная во время скринингового визита или документально подтвержденная за по меньшей мере 3 месяца до рандомизации. $eGFR$ определяли с помощью формулы сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI). повторный скрининг в отношении $eGFR$ можно повторить дважды;
- получение фонового стандартного лечения почечной недостаточности и/или T2DM и лечение в соответствии с местными рекомендациями, в зависимости от обстоятельств;
- получение оптимизированного и стабильного лечения ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) или антагонистом рецептора ангиотензина II в течение ≥ 3 месяцев на момент скрининга в максимально переносимой дозе (MTD), если только это не противопоказано, не переносится или практически недоступно или не подходит; участники, которые не переносят ингибитор АСЕ или антагонист рецептора ангиотензина II, могут по-прежнему быть включены для участия в исследовании;
- микро- или макроальбуминурия, определяемая по $UACR > 50$ мг/г или 5,7 мг/ммоль; повторный скрининг в отношении $UACR$ можно повторить дважды;
- диагноз T2DM с контролем уровня глюкозы с помощью любого инсулина и/или любой комбинации пероральной терапии, включая метформин, ингибитор SGLT2, тиазолидиндион или акарбозу, при отсутствии существенных изменений дозы (например, $> 50\%$) в течение 4 недель до начала вводного периода. участники, принимающие сульфонилмочевину или глитиниды, могут быть рандомизированы после 4-недельного периода вымывания сульфонилмочевины/глитинида;
- по меньшей мере 40% участников должны принимать ингибитор SGLT2, прием которого был начат за по меньшей мере 4 недели до скрининга;
- HbA1c в диапазоне от 6,5 % до 12,5% (включительно) на момент скрининга;

- индекс массы тела (BMI) > 25 кг/м² на момент скрининга или > 23 кг/м² для участников, зарегистрированных в Японии.

[00186] Критерии исключения:

- наличие в анамнезе или наличие серьезных медицинских или психологических состояний, включая значительные отклонения лабораторных параметров или показателей жизнедеятельности, включая ЭКГ, которые могут поставить под угрозу безопасность участника или его успешное участие в исследовании;

- получение заместительной почечной терапии или предположение, что она потребуется в течение 6 месяцев после рандомизации;

- трансплантация почки или пребывание в списке на ожидание трансплантации почки;

- зависимость от психоактивных веществ, злоупотребление алкоголем или чрезмерное употребление алкоголя в анамнезе;

- получение препарата, содержащего аналог GLP-1, в течение последних 30 дней или 5 периодов полувыведения лекарственного средства (если известно; в зависимости от того, что дольше) на момент визита 2;

- получение любых из следующих лекарственных препаратов в течение указанного периода времени до начала исследования (визит 2): (a) аспирин (ацетилсалициловая кислота) в дозе более 150 мг один раз в день и в течение последних 3 дней до начала вводного периода (визит 2), (b) парацетамол (ацетаминофен) или парацетамолсодержащие препараты в общей суточной дозе более 3000 мг и в течение последних 3 дней до начала вводного периода (визит 2) или (c) добавки аскорбиновой кислоты (витамин С) в общей суточной дозе более 1000 мг и в течение последних 3 дней до начала вводного периода (визит 2);

- симптомы острой декомпенсации контроля уровня глюкозы в крови (например, жажда, полиурия, потеря веса) или недавние эпизоды тяжелой гипогликемии;

- T1DM, диабетический кетоацидоз в анамнезе или клиническое подозрение на сахарный диабет 1 типа (T1DM) (например, неопределяемые уровни пептида С и положительные тесты на антитела, указывающие на T1DM);

- участники с недавним острым или подострым ухудшением функции почек (например, участники с большими колебаниями значений креатинина, зарегистрированными в течение 3 месяцев до скрининга);

- значительное воспалительное заболевание кишечника, гастропарез или другое тяжелое заболевание или операция, воздействующие на верхние отделы пищеварительного тракта (включая операцию и процедуры для снижения веса), которые могут оказывать

воздействие на эвакуацию из желудка или могли бы оказать воздействие на интерпретацию данных по безопасности и переносимости;

- острый или хронический панкреатит в анамнезе;
- значительное заболевание печени (за исключением неалкогольного стеатогепатита или неалкогольной жировой болезни печени без портальной гипертензии или цирроза печени) и/или субъекты с любым из следующих результатов:
 - уровень аспартаттрансаминазы (AST) $\geq 3 \times$ верхний предел нормы (ULN);
 - уровень аланинтрансаминазы (ALT) $\geq 3 \times$ ULN; или
 - уровень общего билирубина $\geq 2 \times$ ULN;
- плохо контролируемая гипертензия определяется как (а) систолическое ВР > 180 мм рт. ст. (б) диастолическое ВР ≥ 100 мм рт. ст. через 10 минут отдыха в положении сидя и подтверждается повторным измерением на момент скрининга; субъекты, которые не соответствуют критериям скрининга ВР, могут быть рассмотрены для 24-часового амбулаторного мониторинга артериального давления (АВРМ); субъекты, у которых сохранялось среднее 24-часовое систолическое ВР ≤ 180 или диастолическое ВР < 100 мм рт. ст. с сохраненным ночным падением $> 15\%$, считаются подходящими для включения;
- нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака или инсульт в течение 3 месяцев до скрининга, или участники, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование в течение последних 6 месяцев, или которые должны были пройти эти процедуры во время скрининга;
- декомпенсация сердечной недостаточности или госпитализация по поводу сердечной недостаточности в течение 3 месяцев до скрининга или симптомы, соответствующие сердечной недостаточности класса III или IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;
- базальный уровень кальцитонина > 50 нг/л на момент скрининга или медуллярная карцинома щитовидной железы или множественные эндокринные неоплазии в анамнезе/семейном анамнезе;
- неопластическое заболевание в анамнезе в пределах последних 5 лет перед скринингом, за исключением подвергнутого должному лечению базально-клеточного рака кожи, сквамозно-клеточного рака кожи или рака шейки матки *in situ*.

[00187] 237 участников рандомизированы на 2 когорты: 225 участников в когорте 1 и 12 участников в когорте 2. (Когорты 1 и 2 описаны ниже в разделе "План исследования".)

(В) ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

[00188] Блок-схема предполагаемого исследования представлена на фигуре 11. Котадутид подбирали от 50 мкг до 600 мкг (50, 100, 300 или 600 мкг) и вводили один раз в

день путем подкожной (SC) инъекции в течение 26 недель. Открытый активный препарат сравнения, семаглутид, вводили подкожно от 0,25 до 0,5 мг один раз в неделю в течение 26 недель. Котадутид, плацебо и семаглутид вводили с помощью устройства, представляющего собой шприц-ручку. Исследование проводили в двух когортах.

[00189] В когорту 1 рандомизировали примерно 225 участников в нескольких центрах примерно в 3 странах. Участников рандомизировали в соотношении 1:1:1:1:1 в 1 из 3 групп для получения котадутида (100, 300 или 600 мкг, после разных периодов титрования), плацебо или в открытую группу для получения семаглутида (0,5 мг). Каждая группа для получения котадутида сопоставима с плацебо в отношении схемы подбора и уровней дозы. Обе группы для получения котадутида и плацебо являются двойными слепыми, и оба препарата вводят подкожно (SC) один раз в день в течение 26 недель. Для участников, распределенных на получение котадутида или плацебо, дозы начинаются с 50 мкг и повышаются каждые две недели до конечной дозы 100, 300 или 600 мкг. Семаглутид вводят SC один раз в неделю в течение 26 недель. Участники из Японии когорты 1 не будут рандомизированы в группу для получения 600 мкг котадутида. Для когорты 1 исследуемые препараты подбирают дискретными этапами, как показано в таблице 17А или 17В.

Таблица 17А. Режим подбора для когорты 1 (вариант 1)

Группа назначенного лечения (N)	Недели – Доза	Недели – Доза	Недели – Доза	Недели – Доза	Недели – Доза
Котадутид 100 мкг (45)	1 и 2 – 50 мкг	С 3 по 26 - 100 мкг			
Котадутид 300 мкг (45)	1 и 2 – 50 мкг	3 и 4 – 100 мкг	5 и 6 – 200 мкг	С 7 по 26 – 300 мкг	
Котадутид 600 мкг (45) ^a	1 и 2 – 50 мкг	3 и 4 – 100 мкг	5 и 6 – 200 мкг	6 и 8 – 400 мкг	С 9 по 26 – 600 мкг
Плацебо (45)	26 – плацебо ^b				
Семаглутид 0,5 мг (45)	1 до 4 – 0,25 мг	5 до 8 – 0,5 мг	9 до 26 – 0,5 мг		

N = количество участников

^a Участники из Японии, рандомизированные в когорту 1 в центрах Японии, не будут рандомизированы в группу для получения 600 мкг котадутида.

^b Участники, рандомизированные для получения плацебо, будут следовать 1 из 3 режимов подбора, соответствующих группам для лечения котадутидом, и будут равномерно распределены по группам для получения плацебо.

Таблица 17В. Режим подбора для когорты 1 (вариант 2)

Группа назначенного лечения (N)	Недели – Доза	Недели – Доза	Недели – Доза	Недели – Доза	Недели – Доза
Котадутид 100 мкг (45)	1 и 2 – 50 мкг	С 3 по 26 - 100 мкг			
Котадутид 300 мкг (45)	1 и 2 – 50 мкг	С 3 по 6 – 100 мкг	7 и 8 – 200 мкг	С 9 по 26 – 300 мкг	
Котадутид 600 мкг (45) ^a	1 и 2 – 50 мкг	С 3 по 6 - 100 мкг	7 и 8 – 200 мкг	9 и 10 – 400 мкг	С 11 по 26 – 600 мкг
Плацебо (45) ^{a, b}	26 – режим подбора соответствует котадутиду				
Семаглутид 0,5 мг (45) ^a	С 1 по 4 – 0,25 мг	С 5 по 8 – 0,5 мг	С 9 по 26 – 0,5 мг		

N = количество участников

^a Участники из Японии, рандомизированные в когорту 1 в центрах Японии, не были рандомизированы в группу для получения 600 мкг котадутида.

^b Участники, рандомизированные для получения плацебо, следовали 1 из 3 режимов подбора, соответствующих группам для лечения котадутидом, и равномерно распределены по группам для получения плацебо.

[00190] В когорту 2 рандомизировали примерно 12 участников из Японии в нескольких центрах в Японии. Участников из Японии рандомизировали в соотношении 3:1 либо для получения котадутида (повышение дозы с 50 мкг до 600 мкг), либо для получения плацебо в течение 26 недель после подбора. Шаги подбора в группе плацебо имитировали таковые для участников, рандомизированных для получения котадутида 600 мкг. Группы и

котадутида, и плацебо были двойными слепыми. Когорта 2 следовала схеме подбора, показанной в таблице 18А или 18В.

Таблица 18А. Режим подбора для когорты 2 (вариант 1)

Группа назначенного лечения (N)	Неделя – Доза	Неделя – Доза	Неделя – Доза	Неделя – Доза	Неделя – Доза
Котадутид 600 мкг (12)	С 1 по 2 – 50 мкг	С 3 по 4 – 100 мкг	С 5 по 6 – 200 мкг	С 6 по 8 – 400 мкг	С 9 по 26 – 600 мкг
Плацебо (3)	26 – плацебо				

N = количество участников

Таблица 18В. Режим подбора для когорты 2 (вариант 2)

Группа назначенного лечения (N)	Неделя – Доза	Неделя – Доза	Неделя – Доза	Неделя – Доза	Неделя – Доза
Котадутид 600 мкг (12)	С 1 по 2 – 50 мкг	С 3 по 6 – 100 мкг	7 и 8 – 200 мкг	9 и 10– 400 мкг	С 11 по 26 – 600 мкг
Плацебо (3)	26 – плацебо				

N = количество участников

[00191] Рандомизация стратифицируется в зависимости от того, получает ли участник терапию ингибитором SGLT2 во время скрининга или нет.

[00192] Обе когорты 1 и 2 имеют 14-дневный вводный период режима питания и физической нагрузки и непрерывного мониторинга уровня глюкозы (CGM), за которым следует 26-недельный период лечения и 28-дневный период последующего наблюдения.

[00193] Дозирование один раз в день котадутида или плацебо начинается в день 1 с 50 мкг, и участники следуют схеме подбора, на которую они были рандомизированы. Участники, рандомизированные в группу для получения семаглутида, получают дозы один раз в неделю, также начиная с дня 1, с начальной дозы 0,25 мг один раз в неделю и следуя схеме подбора, подробно описанной на этикетке, достигая 0,5 мг один раз в неделю через 8 недель.

[00194] В случае, если у участника, рандомизированного в слепую группу в любой когорте, возникает явление значительной рвоты, уровень дозы может быть снижен до

предыдущего шага подбора на 7 дней, прежде чем возобновить режим повышения подбора. Эта корректировка может выполняться не более двух раз.

[00195] UACR измеряли после трех первых сборов утренней мочи дома до визита в клинику во время вводного периода и в дни 85 и 182. Все остальные расчеты UACR определялись из отдельных образцов мочи, взятых в клинике.

[00196] Образцы мочи и крови для измерения UACR, HbA1c и уровня глюкозы натошак отбирали на протяжении всего исследования. Также проводили оценки с помощью непрерывного мониторинга уровня глюкозы и UACR или мониторинга креатинина. Также выполняли измерения веса тела и ЭКГ. Образцы плазмы крови собирали для измерения концентраций котадутита.

[00197] Снижение дозы инсулина рассматривали для любого участника с риском развития гипогликемии. Сокращение дозы инсулина на 30% производили с дня 1 для участников группы получения котадутита или плацебо, принимающих инсулин, у которых на момент скрининга уровень HbA1c составлял $<8,0\%$ и уровень eGFR составлял <50 мл/мин./1,73 м²; эту сниженную дозу продолжали принимать до конца исследования или до тех пор, пока не потребуется подбор дозы инсулина. Для участников группы для получения котадутита или плацебо со скрининговым уровнем HbA1c ≥ 8 и eGFR ≥ 50 мл/мин./1,73 м² дозу инсулина снижали на 20%.

(C) ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

[00198] Процентное изменение UACR от исходного уровня до конца 12 недель лечения анализировали с использованием модели ковариационного анализа (ANCOVA) с двусторонним уровнем значимости 0,05, чтобы продемонстрировать, что котадутид обеспечивает уменьшение UACR у участников с диабетической болезнью почек и T2DM. Изменение также измеряли по истечении 14 недель. Модель включает фиксированный эффект лечения и исходное значение, а также фактор стратификации (независимо от того, получает ли участник терапию ингибитором SGLT2 на момент скрининга или нет) в качестве ковариат. Аналогичный анализ использовали для демонстрации того, что котадутид обеспечивает уменьшение UACR у участников с диабетической болезнью почек и T2DM после 26 недель лечения.

[00199] Сравнение уровней HbA1c от исходного уровня до окончания 12 недель и 26 недель лечения у участников, получавших котадутид, по сравнению с плацебо проводили для демонстрации того, что котадутид приводит к уменьшению уровня HbA1c у участников с диабетической болезнью почек и T2DM. Изменение также измеряли по истечении 14 недель.

[00200] Сравнение уровней глюкозы натощак от исходного уровня до окончания 12 недель и 26 недель лечения у участников, получавших котадутид, по сравнению с плацебо проводили для демонстрации того, что котадутид приводит к уменьшению уровней глюкозы натощак у участников с диабетической болезнью почек и T2DM. Изменение также измеряли по истечении 14 недель.

[00201] Сравнение eGFR (рассчитанной с использованием креатинина и цистатина С по формуле сотрудничества СКД-эпидемиологии (СКД-EPI) (процентное и абсолютное изменение eGFR и изменение общего наклона eGFR) от исходного уровня до конца 26 недель лечения у участников, получающих котадутид, по сравнению с плацебо, проводили, чтобы продемонстрировать, что котадутид не оказывает неблагоприятного воздействия на eGFR и может снизить уменьшение eGFR.

[00202] Сравнение потери веса от исходного уровня до конца 26 недель лечения у участников, получавших котадутид, по сравнению с плацебо, проводили для демонстрации того, что котадутид приводит к потере веса у участников с диабетической болезнью почек и T2DM.

(D) РЕЗУЛЬТАТЫ

[00203] При оценке были получены клинически значимые и статистически существенные результаты в отношении 41 пациента с T2DM (HbA1c: $\geq 6,5$ — $\leq 10,5\%$) и хронической болезни почек (СКД) стадии G3 (расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR]: ≥ 30 — < 60 мл/мин./1,73 м²), получающих инсулин и/или пероральную терапию, с BMI 25–45 кг/м². В течение 32 дней 21 пациент получал котадутид подкожно один раз в день (n=21) с подбором дозы до 300 мкг, а 20 пациентов получали плацебо (PBO). У этих пациентов котадутид обеспечивал значительное снижение AUC уровня глюкозы во время ММТТ по сравнению с исходным уровнем (-26,7%, 90% CI: от -34,6 до -18,8) и по сравнению с PBO (3,7%, 90% CI: от -3,8 до 11,2; P<0,001) со снижением дозы инсулина на 35,2% (P=0,012). Котадутид обеспечивал значительное снижение веса тела (BW) (-3,7%) и HbA1c (-0,7%; оба значения P<0,001). Через 32 дня лечения котадутидом существенных изменений eGFR или артериального давления не наблюдали. Уровни С-пептида в группе получения котадутида значительно увеличились по сравнению с PBO (среднее изменение, определенное методом LS: 0,88 мкг/л, 90% CI: 0,57-1,19, P<0,001). У пациентов с исходной микро- или макроальбуминурией (n=18) UACR было снижено на 50,6% по сравнению с PBO (P=0,0504). Серьезные нежелательные явления (AE) были уравновешены между группами назначенного лечения; AE, связанные с лечением, чаще встречались при приеме котадутида (71%) по сравнению с PBO (35%). Наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота (котадутид, 33%; PBO, 20%) и рвота (котадутид, 24%; PBO, 5%).

Частота пульса значительно увеличивалась (11 ударов в минуту; $P < 0,001$) к дню 32. Таким образом, у пациентов с T2DM и хронической болезнью почек котадутид обеспечивал улучшение общего гликемического контроля и реакции в виде уровня глюкозы во время ММТТ с приемлемой переносимостью. Улучшения в отношении альбуминурии указывают на то, что котадутид может замедлять долгосрочное прогрессирование СКД.

[0118] Настоящее изобретение не подлежит ограничению по объему конкретными описанными вариантами осуществления, которые, как предполагается, являются единичными иллюстрациями отдельных аспектов настоящего изобретения, и любые композиции или способы, являющиеся функционально эквивалентными, находятся в пределах объема настоящего изобретения. В действительности, различные модификации настоящего изобретения, в дополнение к показанным и описанным в данном документе, станут очевидными специалистам в данной области техники из предшествующего описания и сопроводительных графических материалов. Предполагается, что такие модификации находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

[0119] Все публикации и заявки на патенты, упоминаемые в настоящем описании, включены в данный документ посредством ссылки в такой же степени, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент была конкретно и отдельно указана как включенная посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения хронической болезни почек (СКД) у пациента-человека, где способ включает введение пациенту количества котадутида (SEQ ID NO:4), достаточного для лечения СКД.

2. Способ уменьшения соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) у пациента-человека с СКД, где способ включает введение пациенту количества котадутида (SEQ ID NO:4), достаточного для уменьшения UACR.

3. Способ снижения веса тела у пациента-человека с СКД, где способ включает введение пациенту количества котадутида (SEQ ID NO:4), достаточного для снижения веса тела.

4. Способ улучшения гликемического контроля у пациента-человека с СКД, где способ включает введение пациенту количества котадутида (SEQ ID NO:4), достаточного для улучшения гликемического контроля.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где котадутид вводят в начальной дозе, составляющей по меньшей мере 20 мкг в день, необязательно в дозе, составляющей приблизительно 50 мкг в день, и после этого вводят во второй более высокой дозе.

6. Способ по п. 5, где котадутид вводят в третьей дозе после введения второй дозы, где третья доза является более высокой, чем вторая доза, где необязательно третья доза не превышает 600 мкг в день, или где третья доза не превышает 300 мкг в день.

7. Способ по п. 5, где котадутид вводят в третьей дозе после введения второй дозы, необязательно в четвертой дозе после введения третьей дозы и необязательно в пятой дозе после введения четвертой дозы, где третья доза превышает вторую дозу, четвертая доза, если она присутствует, превышает третью дозу, пятая доза, если она присутствует, превышает пятую дозу, и шестая доза, если она присутствует, превышает четвертую дозу.

8. Способ по любому из пп. 5-7, где начальную дозу вводят ежедневно в течение от приблизительно 4 дней до приблизительно 14 дней.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где доза котадутида не превышает 600 мкг в день или не превышает 300 мкг в день.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где котадутид вводят в начальной дозе, составляющей 50 мкг в день, в течение 14 дней, а затем во второй дозе, составляющей 100 мкг в день.

11. Способ по п. 10, где котадутид вводят во второй дозе, составляющей 100 мкг в день, в течение 14 дней или 28 дней, а затем вводят в третьей дозе, составляющей 200 мкг в день.

12. Способ по п. 11, где котадутид вводят в третьей дозе, составляющей 200 мкг в день, в течение 14 дней, а затем в четвертой дозе, составляющей 400 мкг в день.

13. Способ по п. 12, где котадутид вводят в четвертой дозе, составляющей 400 мкг в день, в течение 14 дней, а затем в пятой дозе, составляющей 600 мкг в день.

14. Способ по любому из пп. 1-9, где котадутид вводят в начальной дозе, составляющей 50 мкг в день, в течение 4 дней, а затем во второй дозе, составляющей 100 мкг в день.

15. Способ по п. 14, где котадутид вводят во второй дозе, составляющей 100 мкг в день, в течение 7 дней, а затем вводят в третьей дозе, составляющей 200 мкг в день.

16. Способ по п. 15, где котадутид вводят в третьей дозе, составляющей 200 мкг в день, а затем в четвертой дозе, составляющей 300 мкг в день.

17. Способ по любому из пп. 1-9, где котадутид вводят в начальной дозе, составляющей 100 мкг в день, в течение 7 дней, во второй дозе, составляющей 200 мкг в день, в течение следующих 7 дней и впоследствии в дозе, составляющей 300 мкг в день.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где котадутид вводят путем инъекции, где необязательно введение является подкожным.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где введение обеспечивает уменьшение площади под кривой (AUC)_{0-4 часа} уровня глюкозы в плазме крови во время теста на толерантность к смешанной пище (ММТТ) у пациента, где необязательно введение обеспечивает уменьшение AUC уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ на по меньшей мере 15%, на по меньшей мере 20% или на по меньшей мере 25%.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где введение обеспечивает снижение уровня гемоглобина A1c (HbA1c) у пациента.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где введение обеспечивает снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак (FPG) у пациента.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где введение обеспечивает снижение AUC₀₋₂₄ уровня глюкозы во время непрерывного мониторинга уровня глюкозы (CGM) у пациента.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где введение обеспечивает снижение гипергликемических уровней глюкозы у пациента.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где пациент использовал инсулин до введения котадутида, и введение котадутида обеспечивает снижение частоты использования пациентом инсулина.

25. Способ по любому из пп. 19-24, где снижение происходит через 3 недели, в течение 12 недель, в течение 14 недель или в течение 26 недель после первоначального введения котадутида.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где введение обеспечивает увеличение количества времени, в течение которого у пациента сохраняются эугликемические уровни глюкозы, где количество времени необязательно измеряют в течение 7-дневного периода.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где введение обеспечивает улучшение в отношении инсулинорезистентности у пациента, где инсулинорезистентность необязательно измеряют с использованием гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности (HOMA-IR) и/или индекса MATSUDA.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где введение обеспечивает улучшение функции бета-клеток у пациента.

29. Способ по любому из пп. 2-28, где введение обеспечивает лечение СКД у пациента.

30. Способ по любому из п. 1 и пп. 3-29, где введение обеспечивает уменьшение соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) пациента, где необязательно введение обеспечивает уменьшение UACR на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 45% или на по меньшей мере 50%.

31. Способ по любому из п. 1, п. 2 и пп. 4-30, где введение обеспечивает снижение веса тела пациента.

32. Способ по п. 3 или п. 31, где введение обеспечивает снижение веса тела пациента на по меньшей мере 3%, на по меньшей мере 5% или на по меньшей мере 10%.

33. Способ по любому из пп. 1-3 и пп. 5-32, где введение обеспечивает улучшение гликемического контроля у пациента.

34. Способ по любому из пп. 1-33, где введение проводят в течение по меньшей мере двух недель, в течение по меньшей мере 12 недель, в течение по меньшей мере 14 недель или в течение по меньшей мере 26 недель.

35. Способ по любому из пп. 1-34, где введение является дополнением к режиму питания и физической нагрузке.

36. Способ по любому из пп. 1-35, где расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) у пациента до введения составляет менее 90 мл/мин./1,73 м².

37. Способ по п. 36, где eGFR у пациента до введения составляет менее 60 мл/мин./1,73 м².

38. Способ по любому из пп. 1-37, где eGFR у пациента до введения составляет 20 мл/мин./м² или больше.

39. Способ по п. 38, где eGFR у пациента до введения составляет 30 мл/мин./м² или больше.

40. Способ по любому из пп. 1-39, где у пациента имеется микро- или макроальбуминурия.

41. Способ по любому из пп. 1-40, где HbA_{1c} у пациента до введения составляет менее 8,0%.
42. Способ по любому из пп. 1-41, где пациент характеризуется индексом массы тела (BMI), составляющим 23 кг/м² или больше или 25 кг/м² или больше.
43. Способ по любому из пп. 1-42, где BMI у пациента до введения составляет 40 кг/м² или меньше.
44. Способ по любому из пп. 1-43, где UACR у пациента до введения составляет более 3 мг/ммоль.
45. Способ по любому из пп. 1-44, где у пациента-человека с СКД имеется диабет.
46. Способ по п. 45, где диабет представляет собой диабет 2 типа.
47. Способ по любому из пп. 1-44, где у пациента-человека с СКД отсутствует диабет.
48. Способ лечения диабетической болезни почек (DKD) у пациента-человека с сахарным диабетом 2 типа (T2DM), при этом способ включает введение пациенту количества котадутида (SEQ ID NO:4), достаточного для лечения DKD.
49. Способ уменьшения соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) у пациента-человека с T2DM и DKD, при этом способ включает введение пациенту количества котадутида (SEQ ID NO:4), достаточного для уменьшения UACR.
50. Способ снижения веса тела у пациента-человека с T2DM и DKD, при этом способ включает введение пациенту количества котадутида (SEQ ID NO:4), достаточного для снижения веса тела.
51. Способ улучшения гликемического контроля у пациента-человека с T2DM и DKD, при этом способ включает введение пациенту количества котадутида (SEQ ID NO:4), достаточного для улучшения гликемического контроля.
52. Способ по любому из пп. 1-51, где котадутид вводят в начальной дозе, составляющей по меньшей мере 20 мкг в день, необязательно в дозе, составляющей приблизительно 50 мкг в день, и после этого вводят во второй более высокой дозе.
53. Способ по п. 52, где котадутид вводят в третьей дозе после введения второй дозы, где третья доза является более высокой, чем вторая доза, где необязательно третья доза не превышает 600 мкг в день, или где третья доза не превышает 300 мкг в день.
54. Способ по п. 52, где котадутид вводят в третьей дозе после введения второй дозы, необязательно в четвертой дозе после введения третьей дозы и необязательно в пятой дозе после введения четвертой дозы, где третья доза превышает вторую дозу, четвертая доза, если она присутствует, превышает третью дозу, пятая доза, если она присутствует, превышает пятую дозу, и шестая доза, если она присутствует, превышает четвертую дозу.

55. Способ по любому из пп. 52-54, где начальную дозу вводят ежедневно в течение от приблизительно 4 дней до приблизительно 14 дней.

56. Способ по любому из пп. 1-55, где доза котадутида не превышает 600 мкг в день или не превышает 300 мкг в день.

57. Способ по любому из пп. 1-56, где котадутид вводят в начальной дозе, составляющей 50 мкг в день, в течение 14 дней, а затем во второй дозе, составляющей 100 мкг в день.

58. Способ по п. 57, где котадутид вводят во второй дозе, составляющей 100 мкг в день, в течение 14 дней или 28 дней, а затем вводят в третьей дозе, составляющей 200 мкг в день.

59. Способ по п. 58, где котадутид вводят в третьей дозе, составляющей 200 мкг в день, в течение 14 дней, а затем в четвертой дозе, составляющей 400 мкг в день.

60. Способ по п. 59, где котадутид вводят в четвертой дозе, составляющей 400 мкг в день, в течение 14 дней, а затем в пятой дозе, составляющей 600 мкг в день.

61. Способ по любому из пп. 1-56, где котадутид вводят в начальной дозе, составляющей 50 мкг в день, в течение 4 дней, а затем во второй дозе, составляющей 100 мкг в день.

62. Способ по п. 61, где котадутид вводят во второй дозе, составляющей 100 мкг в день, в течение 7 дней, а затем вводят в третьей дозе, составляющей 200 мкг в день.

63. Способ по п. 62, где котадутид вводят в третьей дозе, составляющей 200 мкг в день, а затем в четвертой дозе, составляющей 300 мкг в день.

64. Способ по любому из пп. 1-56, где котадутид вводят в начальной дозе, составляющей 100 мкг в день, в течение 7 дней, во второй дозе, составляющей 200 мкг в день, в течение следующих 7 дней и впоследствии в дозе, составляющей 300 мкг в день.

65. Способ по любому из пп. 1-64, где котадутид вводят путем инъекции, где необязательно введение является подкожным.

66. Способ по любому из пп. 1-65, где введение обеспечивает снижение площади под кривой $(AUC)_{0-4\text{ часа}}$ уровня глюкозы в плазме крови во время теста на толерантность к смешанной пище (ММТТ) у пациента, где необязательно введение обеспечивает уменьшение AUC уровня глюкозы в плазме крови во время ММТТ на по меньшей мере 15%, на по меньшей мере 20% или на по меньшей мере 25%.

67. Способ по любому из пп. 1-66, где введение обеспечивает снижение уровня гемоглобина A1c (HbA1c) у пациента.

68. Способ по любому из пп. 1-67, где введение обеспечивает снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак (FPG) у пациента.

69. Способ по любому из пп. 1-68, где введение обеспечивает снижение AUC_{0-24} уровня глюкозы во время непрерывного мониторинга уровня глюкозы (CGM) у пациента.

70. Способ по любому из пп. 1-69, где введение обеспечивает снижение гипергликемических уровней глюкозы у пациента.

71. Способ по любому из пп. 1-70, где введение обеспечивает снижение использования пациентом инсулина.

72. Способ по любому из пп. 66-71, где снижение происходит через 3 недели, в течение 12 недель, в течение 14 недель или в течение 26 недель после первоначального введения котадутида.

73. Способ по любому из пп. 1-72, где введение обеспечивает увеличение количества времени, в течение которого у пациента сохраняются эугликемические уровни глюкозы, где количество времени необязательно измеряют в течение 7-дневного периода.

74. Способ по любому из пп. 1-73, где введение обеспечивает улучшение в отношении инсулинорезистентности у пациента, где инсулинорезистентность необязательно измеряют с использованием гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности (HOMA-IR) и/или индекса MATSUDA.

75. Способ по любому из пп. 1-74, где введение обеспечивает улучшение функции бета-клеток у пациента.

76. Способ по любому из пп. 49-75, где введение обеспечивает лечение DKD у пациента.

77. Способ по любому из п. 48 и пп. 50-76, где введение обеспечивает уменьшение соотношения альбумин:креатинин в моче (UACR) пациента, где необязательно введение обеспечивает уменьшение UACR на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 45% или на по меньшей мере 50%.

78. Способ по любому из п. 48, п. 49 и пп. 51-77, где введение обеспечивает снижение веса тела пациента.

79. Способ по п. 50 или п. 78, где введение обеспечивает снижение веса тела пациента на по меньшей мере 3%, на по меньшей мере 5% или на по меньшей мере 10%.

80. Способ по любому из пп. 48-50 и пп. 52-79, где введение обеспечивает улучшение гликемического контроля у пациента.

81. Способ по любому из пп. 1-80, где введение проводят в течение по меньшей мере двух недель, в течение по меньшей мере 12 недель, в течение по меньшей мере 14 недель или в течение по меньшей мере 26 недель.

82. Способ по любому из пп. 1-81, где введение является дополнением к режиму питания и физической нагрузке.

83. Способ по любому из пп. 1-82, где расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) у пациента до введения составляет менее 90 мл/мин./1,73 м².

84. Способ по п. 83, где eGFR у пациента до введения составляет менее 60 мл/мин./1,73 м².

85. Способ по любому из пп. 1-84, где eGFR у пациента до введения составляет 20 мл/мин./м² или больше.

86. Способ по п. 85, где eGFR у пациента до введения составляет 30 мл/мин./м² или больше.

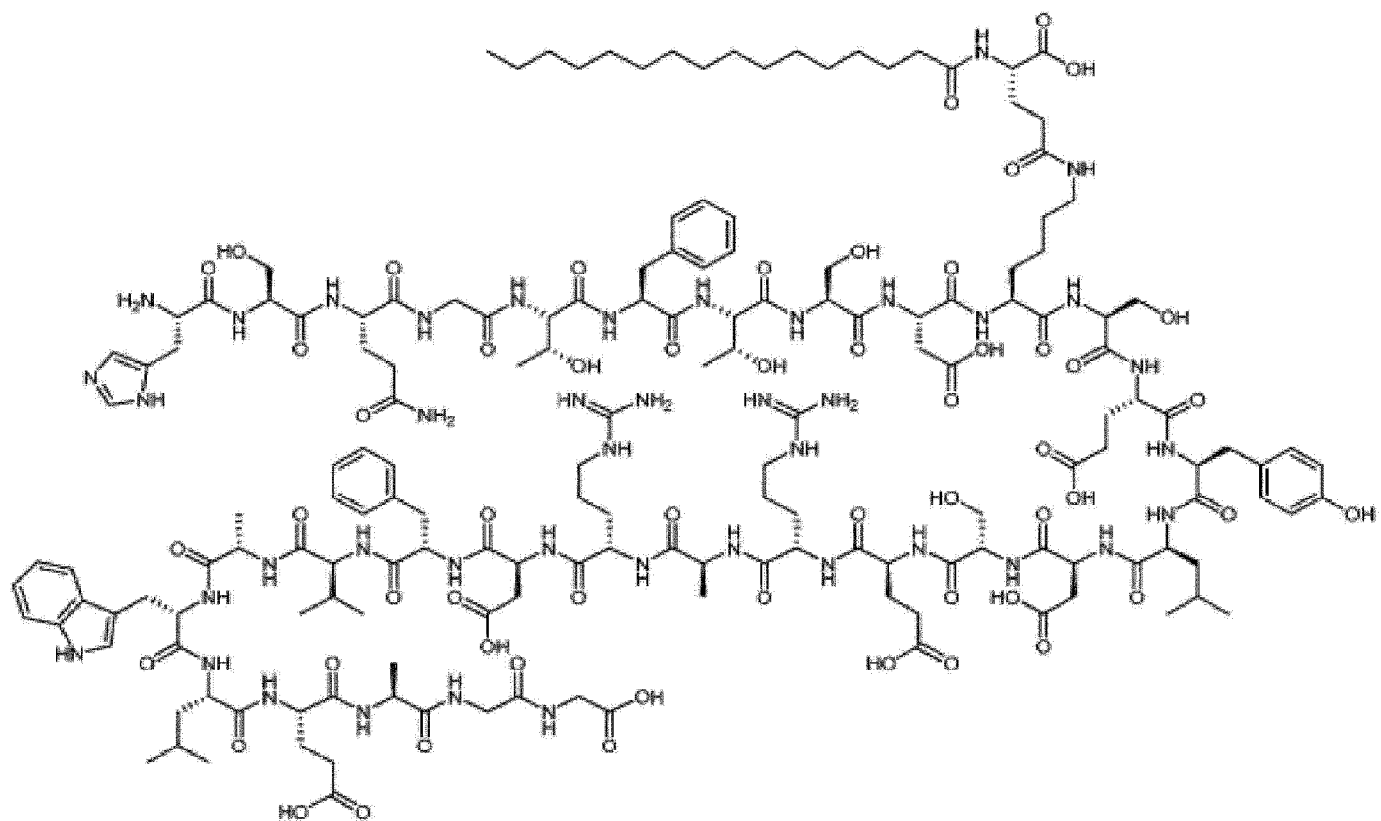
87. Способ по любому из пп. 1-86, где у пациента имеется микро- или макроальбуминурия.

88. Способ по любому из пп. 1-87, где HbA1c у пациента до введения составляет менее 8,0%.

89. Способ по любому из пп. 1-88, где пациент характеризуется индексом массы тела (BMI), составляющим 23 кг/м² или больше или 25 кг/м² или больше.

90. Способ по любому из пп. 1-89, где BMI у пациента до введения составляет 40 кг/м² или меньше.

91. Способ по любому из пп. 1-90, где UACR у пациента до введения составляет более 3 мг/ммоль.



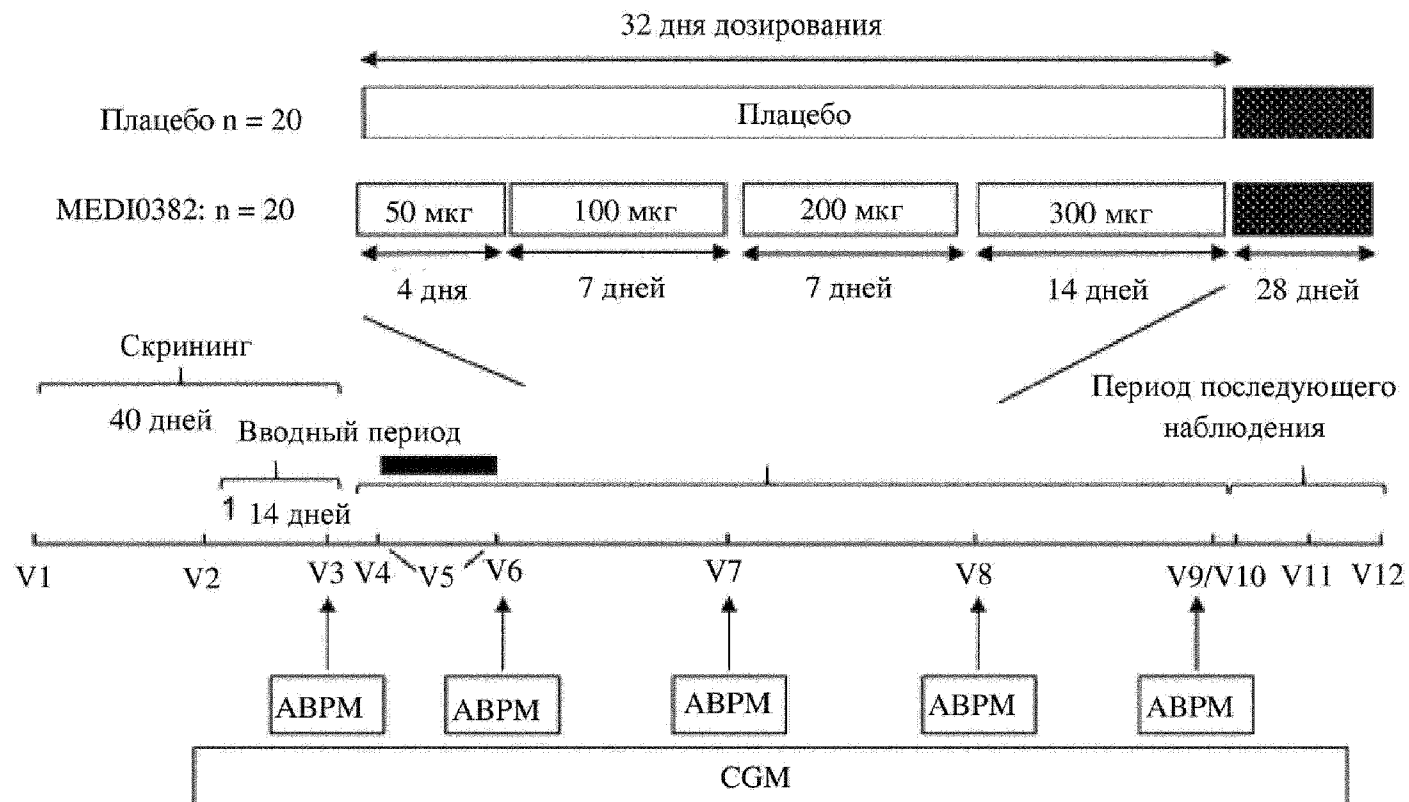
Молекулярная формула: $C_{167}H_{252}N_{42}O_{55}$

Молекулярная масса: 3728,03618

HisSerGlnGlyThrPheThrSerAspLys[Glu.C(O)C16]SerGluTyrLeuAspSerGluArgAlaArgAspPheValAlaTrpValGluAlaGlyGly (SEQ ID NO:4)

ФИГ. 1

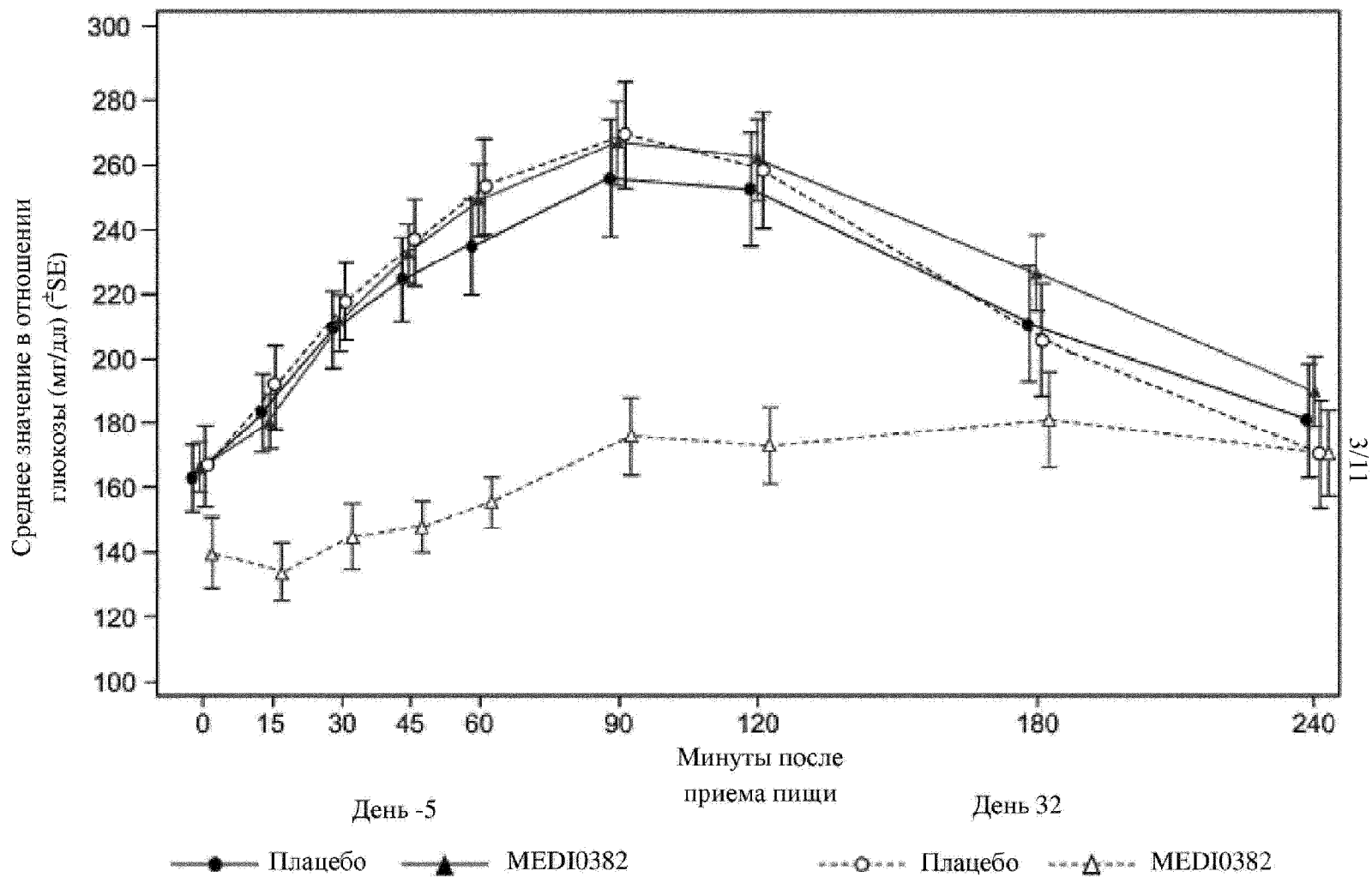
ФИГ. 2



Пациенты оставались на ночь или осуществляли ежедневные визиты

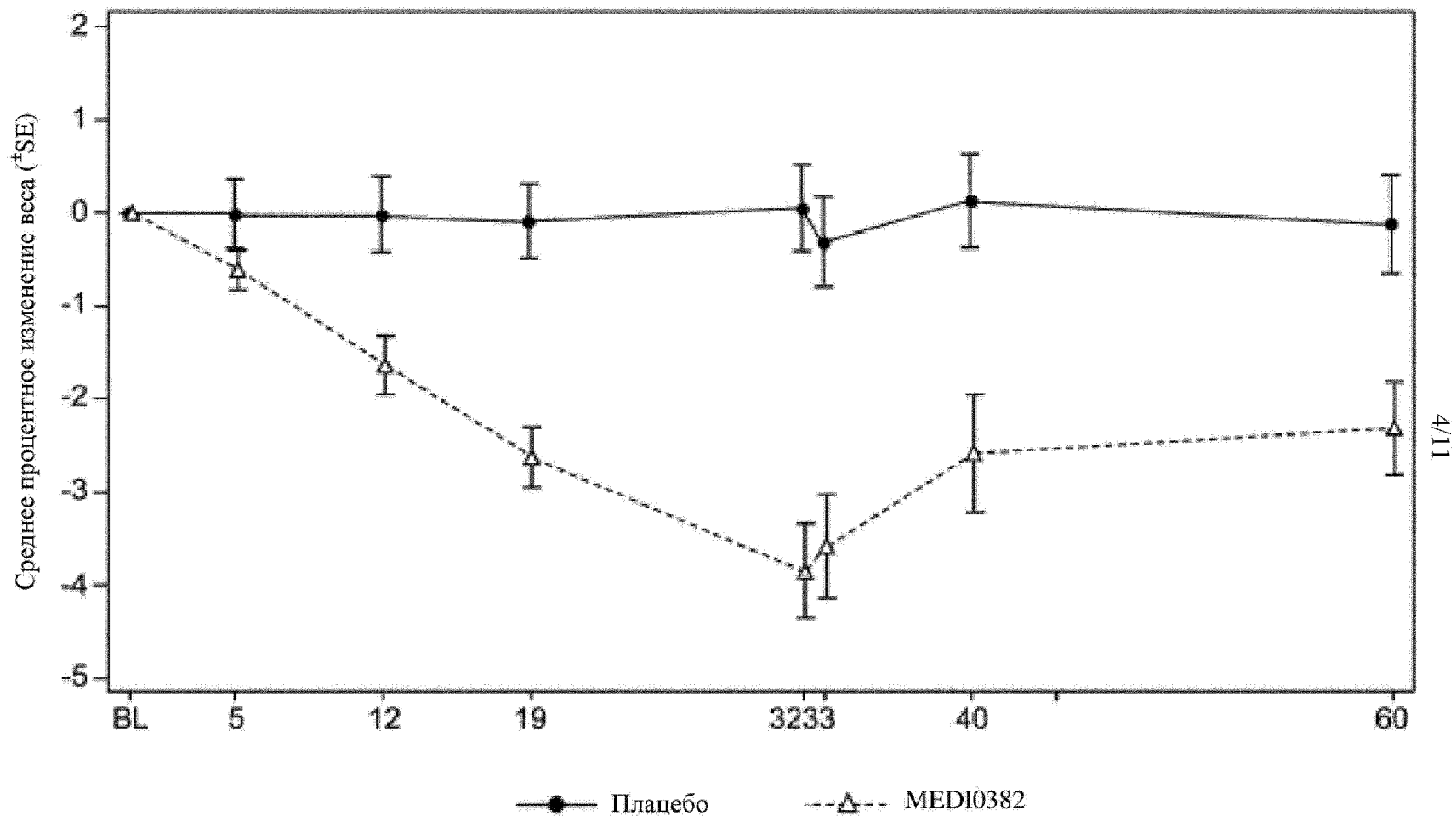
ABPM = амбулаторный мониторинг артериального давления; CGM = непрерывный мониторинг уровня глюкозы; n = количество субъектов; V = визит.

ФИГ. 3



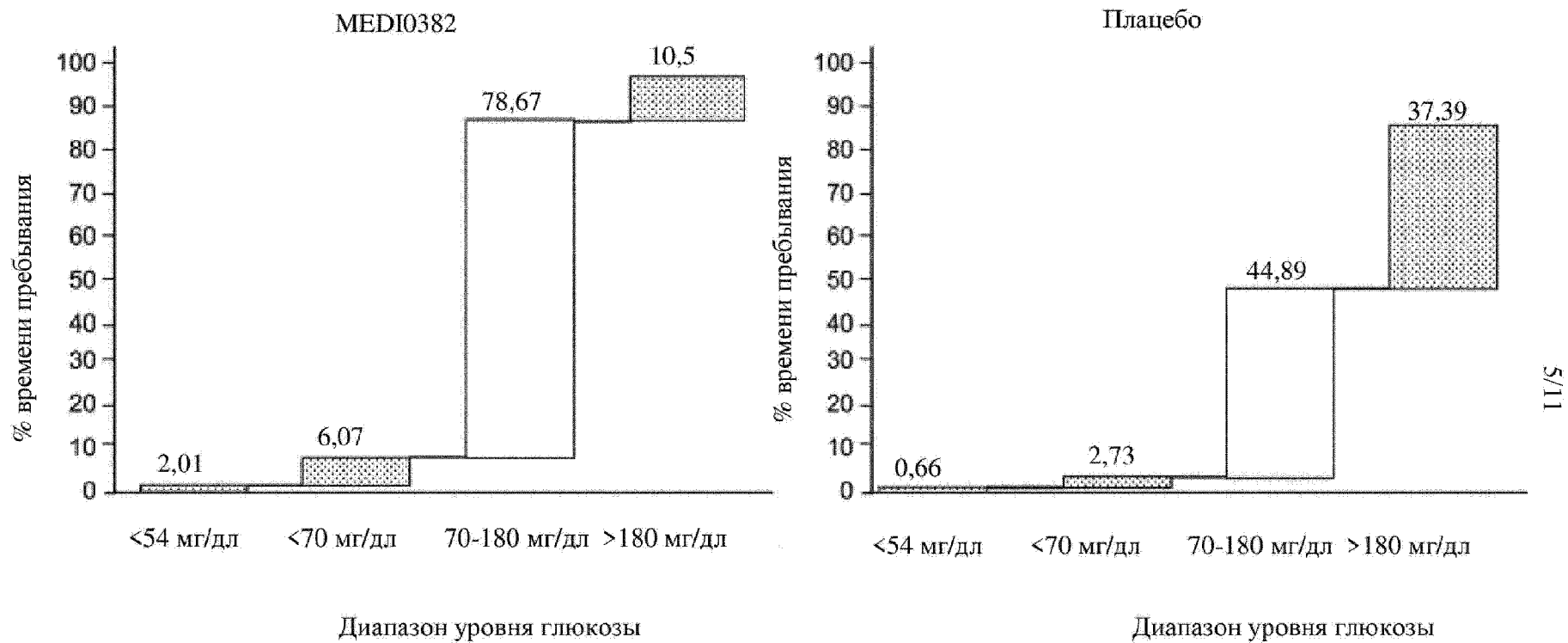
ITT = пациенты с назначенным лечением, MMITT = тест толерантности к смешанной пище

ФИГ. 4



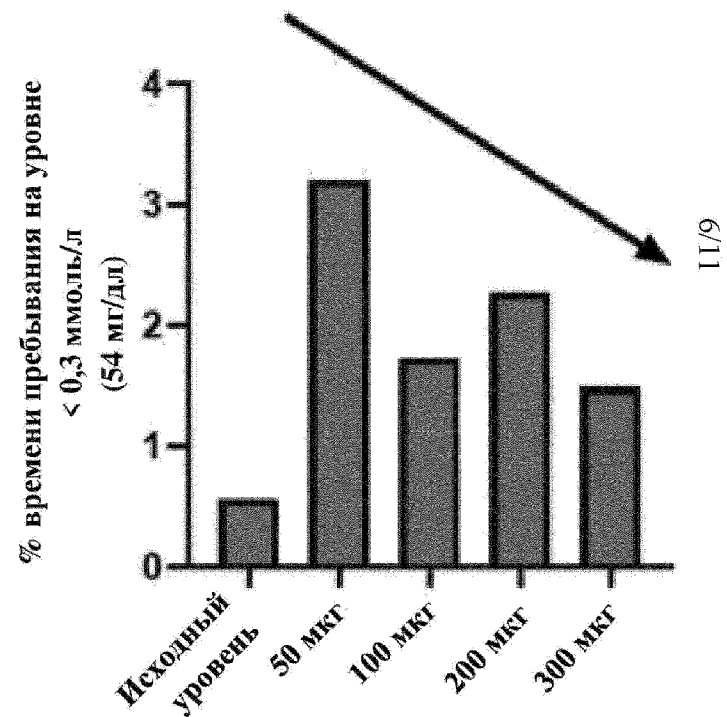
BL = исходный уровень, ITT = пациенты с назначенным лечением, SE = стандартная ошибка

ФИГ. 5

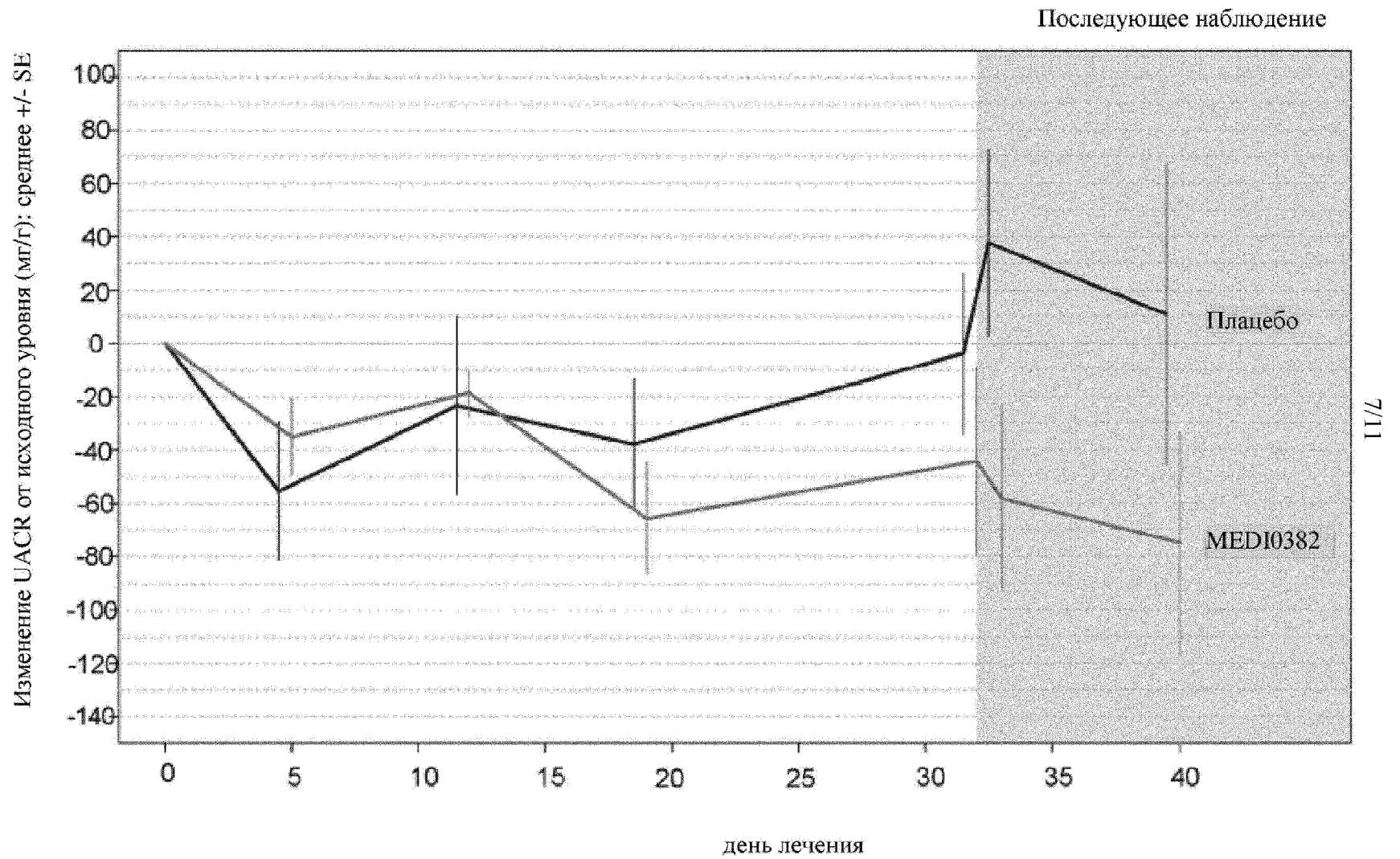


ФИГ. 6

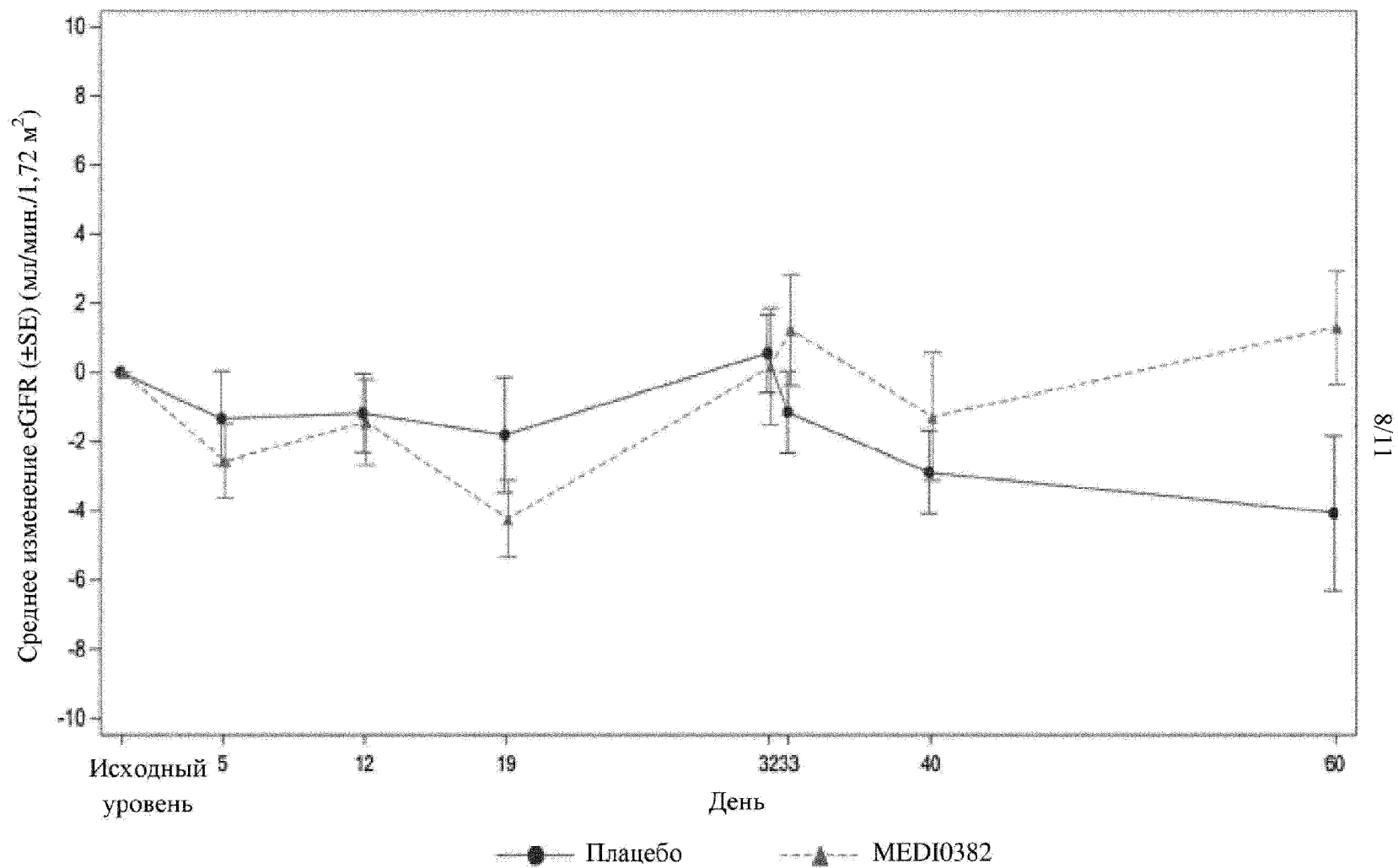
Уменьшение уровня гипогликемии в
группе получения котадутида,
вследствие коррекции дозы инсулина



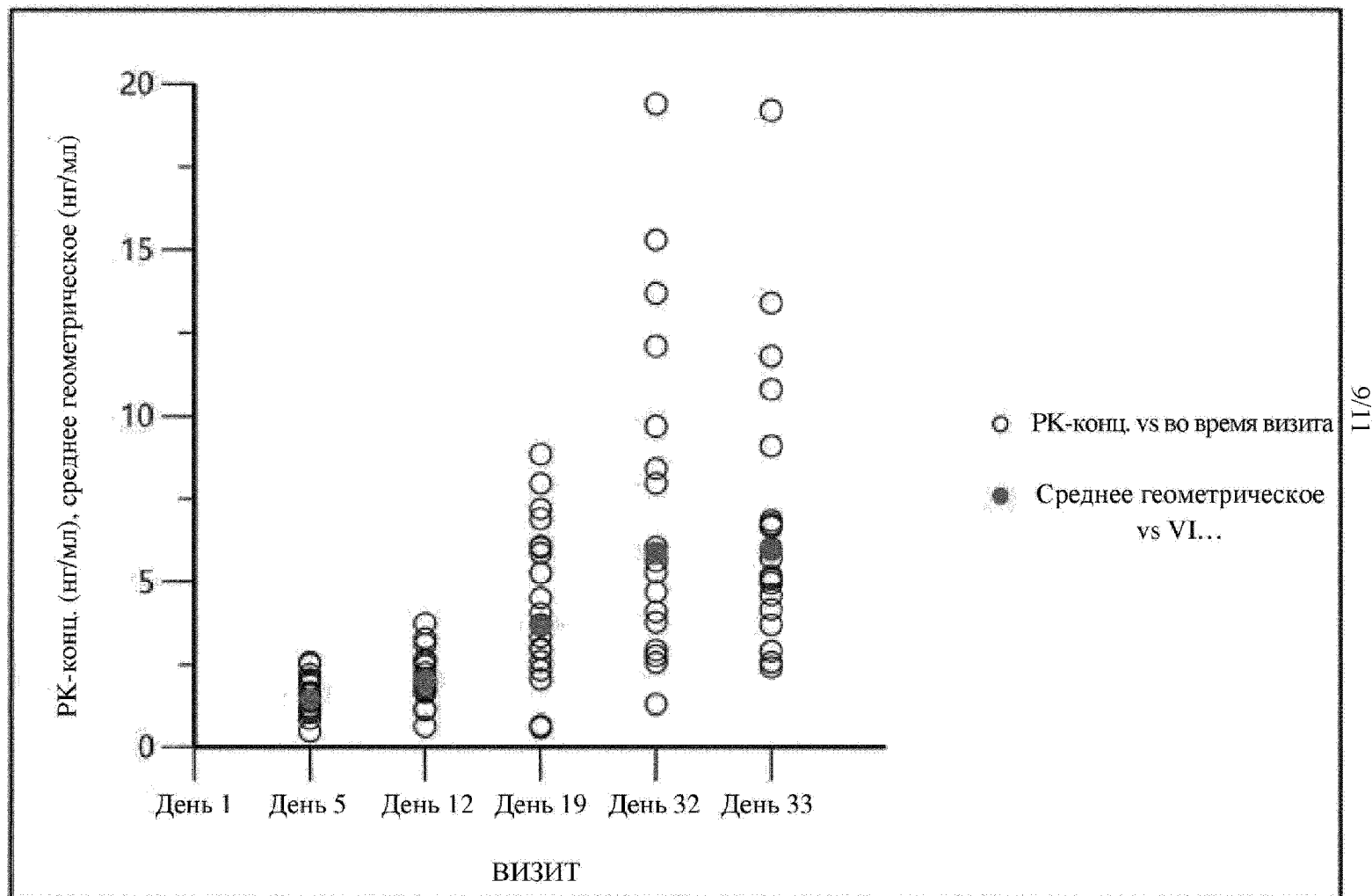
ФИГ. 7



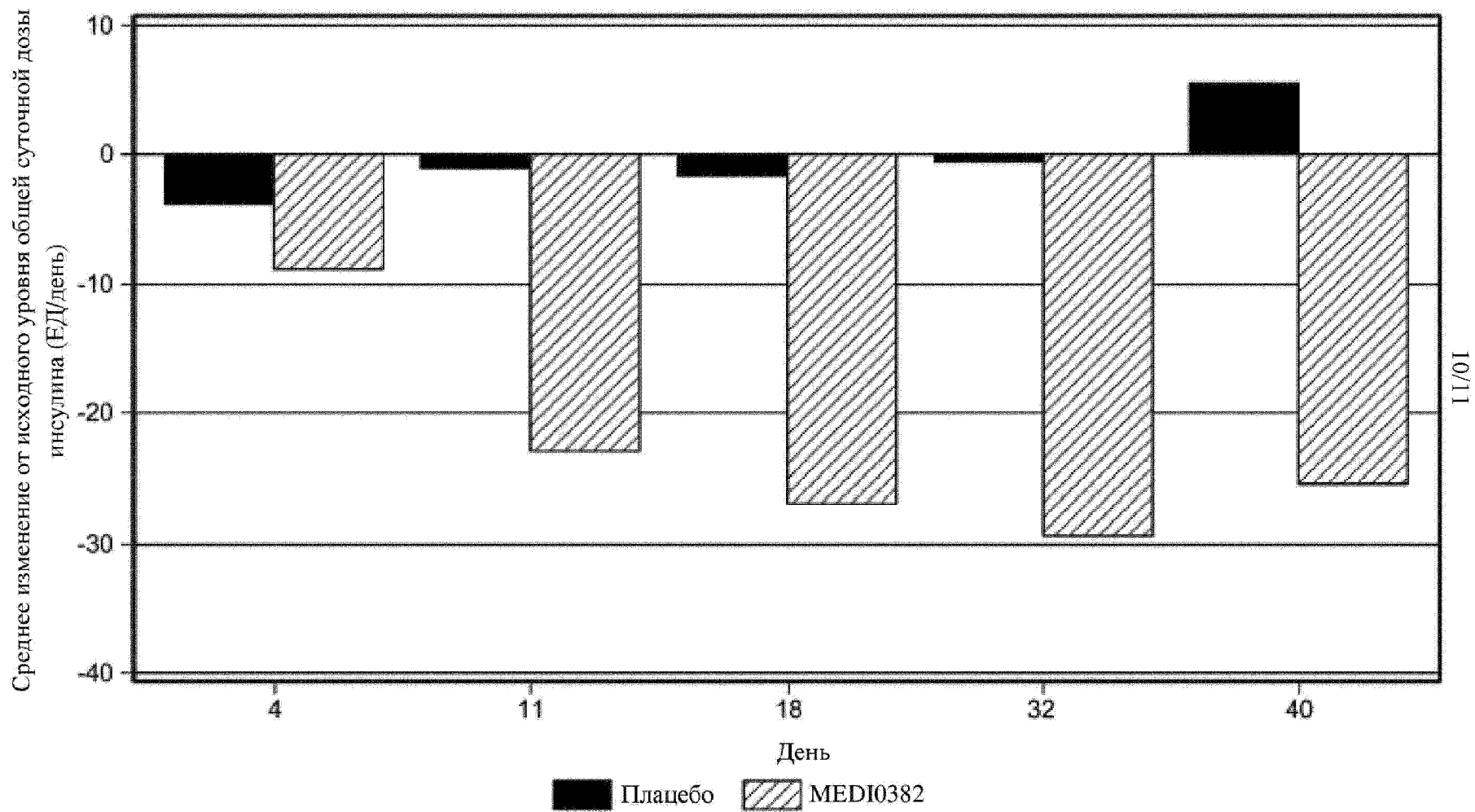
ФИГ. 8



ФИГ. 9

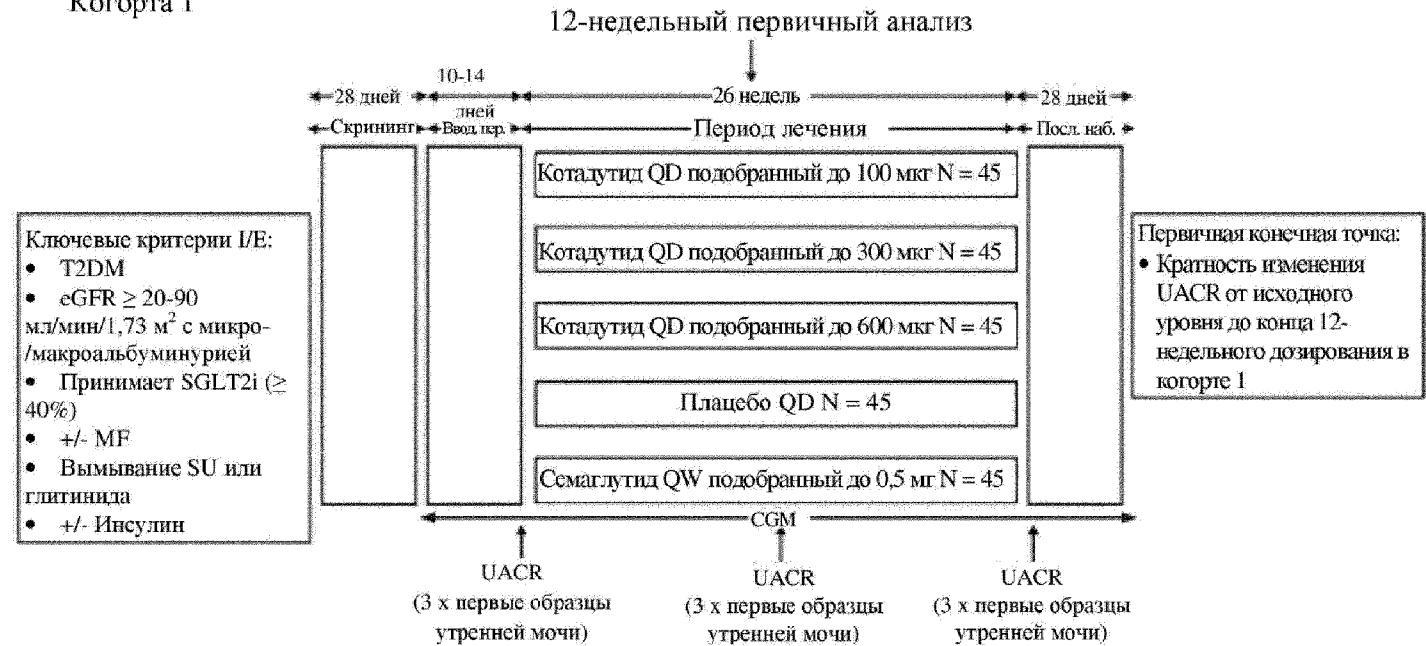


ФИГ. 10



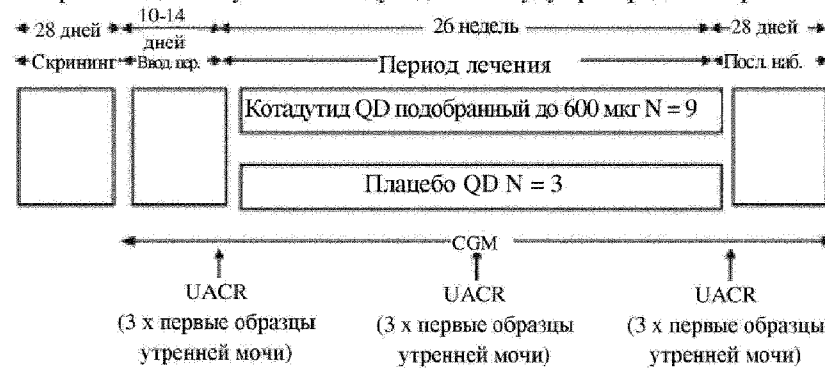
ФИГ. 11

Когорта 1



Участники, принимающие плацебо, будут проходить такой же отбор, что и те, которые были рандомизированы для получения котадутида. Они будут распределены равномерно по всем 3 группам.

Когорта 2



Когорту 2 будут формировать только в Японии.