

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292028** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.10.10

(51) Int. Cl. *A61K 38/26* (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.01.22

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДУЛАГЛУТИДА**

(31) **62/967,790**

(32) **2020.01.30**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/014525**

(87) **WO 2021/154591 2021.08.05**

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Герштайн Герцель Хайм (US)

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Прищепный С.В.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения, предупреждения или отсрочки расстройств, связанных с когнитивными функциями, таких как снижение когнитивных функций, нарушение когнитивных функций или деменция.

A1

202292028

202292028

A1

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДУЛАГЛУТИДА

Настоящее изобретение относится к области медицины. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способам лечения, предупреждения или отсрочки расстройств, связанных с когнитивными функциями, таких как снижение когнитивных функций, нарушение когнитивных функций или деменция.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (T2DM) часто страдают от различных сопутствующих заболеваний, включая когнитивные трудности, такие как снижение когнитивных функций, нарушение когнитивных функций или деменция. Люди с диабетом в 1,5-2 раза чаще, чем здоровые люди, испытывают снижение когнитивных функций, минимальное нарушение когнитивных функций или деменцию. Эта взаимосвязь не зависит от других факторов риска когнитивной дисфункции и встречается у 13% людей с диабетом в возрасте 65-74 лет и 24% людей в возрасте 75 лет и старше. Единой причины высокого риска когнитивной дисфункции у людей с диабетом не выявлено. Была предложена и изучается возможность того, что некоторые методы лечения диабета, включая агонисты рецептора гликагоноподобного пептида-1 (GLP-1), могут оказывать положительное влияние на когнитивную функцию. См., например, GD Femminella, et al., *Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial (ELAD study)*, 20 TRIALS 191 (2019). Однако сохраняется потребность в терапевтических способах лечения, предупреждения или отсрочки снижения когнитивных функций, нарушения когнитивных функций или деменции, в том числе у пациентов с T2DM.

Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ лечения, предупреждения или отсрочки развития когнитивного расстройства у пациента, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ предупреждения или отсрочки снижения когнитивных функций у пациента, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ улучшения гликемического контроля и лечения, предупреждения или отсрочки снижения когнитивных функций у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ улучшения гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает снижение риска возникновения у пациента снижения когнитивных функций.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен дулаглутид для применения для лечения, предупреждения или отсрочки развития когнитивного расстройства у пациента, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение дулаглутида для получения лекарственного средства для лечения, предупреждения или отсрочки развития когнитивного расстройства у пациента, включающего введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

Дулаглутид представляет собой агонист человеческого рецептора GLP-1, содержащий димер аналога GLP-1, слитый на его C-конце посредством пептидного линкера с N-концом аналога Fc части иммуноглобулина, при этом дулаглутид идентифицируют с помощью регистрационного номера CAS 923950-08-7, который соответствует следующему химическому наименованию: 7-37-глюкагоноподобный пептид I [8-глицин, 22-глутаминовая кислота, 36-глицин] (синтетический человеческий) слитый белок с пептидом (синтетическим 16-аминокислотным линкером), слитый белок с иммуноглобулином G4 (синтетическим человеческим фрагментом Fc), димер. Каждый мономер дулаглутида имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO:1:

HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLKGGGGGGSGGGGSGGGGSAESKYGPPCPPCPA
PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL

PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

(SEQ ID NO:1).

5 Два мономера связаны дисульфидными связями между остатками цистеина в
положениях 55 и 58 SEQ ID NO:1 с образованием димера. Структура, функция,
получение и применение дулаглутида для лечения T2DM более подробно описаны в
US 7452966 и публикации заявки на патент США № US20100196405. В данном
контексте термин «дулаглутид» относится к любому димеру белка агониста
рецептора GLP-1, состоящему из двух мономеров, содержащих аминокислотную
10 последовательность SEQ ID NO:1, в том числе к любому белку, который является
предметом заявки в регулирующий орган, запрашивающей регистрацию продукта в
качестве агониста рецептора GLP-1, которая полностью или частично основана на
данных, представленных регулируемому органу компанией Eli Lilly and Company в
отношении дулаглутида, независимо от того, идентифицирует ли сторона,
15 запрашивающая регистрацию указанного белка, такой белок как дулаглутид или
использует какой-либо другой термин. Дулаглутид агонизирует рецептор GLP-1, что
приводит к стимулированию синтеза и секреции инсулина, и, как было показано,
обеспечивает улучшенный гликемический контроль у пациентов с T2DM.

20 Настоящая заявка относится к недавнему открытию того факта, что
дулаглутид может обеспечивать отсрочку или предотвращение снижения
когнитивных функций.

Развитие или прогрессирование снижения когнитивных функций может
отражаться в баллах, полученных с помощью измерений когнитивного статуса,
такого как Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) и тест замены
25 цифровых символов (DSST).

MoCA представляет собой когнитивный скрининговый тест, который был
проверен при легких когнитивных нарушениях и впоследствии принят во многих
медицинских учреждениях. Тест включает 1-страничную анкету из 30 пунктов,
предназначенную для заполнения примерно за 10 минут на родном языке участника
30 с использованием утвержденного перевода. Он оценивает семь когнитивных
областей, включая кратковременную память, зрительно-пространственные
способности, исполнительную функцию, внимание, концентрацию, рабочую память

и язык. См., например, Nasreddine ZS, et al. *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. J. AM. GERIATR. SOC. 2005; 53(4): 695-9; Pendlebury ST, et al., *Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study*. STROKE 2010; 41(6): 1290-3.

5 Оценка MoCA равна количеству вопросов из 30, на который даны правильные ответы, плюс 1 дополнительный балл, если образование человека, по его сообщению, составляет ≤ 12 лет. Контролируемые проверочные исследования с участием когнитивно нормальных людей показали средний балл MoCA 27,4 со стандартным отклонением 2,2. Однако популяционные исследования среди людей с

10 предположительно ненарушенной когнитивной функцией показывают гораздо более низкие средние баллы. См., например, Rossetti HC, et al., *Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample*. NEUROLOGY 2011; 77(13): 1272-5.

15 DSST является подтестом шкалы интеллекта взрослых Векслера (3е издание) и оценивает широкий спектр когнитивных областей, включая зрительно-моторную скорость и координацию, способность к обучению, внимание, концентрацию и кратковременную память. См. Wechsler D, *Manual for the Wechsler Adult Intelligence scale*. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк. (1955); D W. *The Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк: The Psychological Corporation (1981). Он

20 состоит из строк из 9 символов, расположенных в случайном порядке, с пустым квадратом внизу и ключом вверху страницы, который связывает каждый символ с числом. Респонденты заполняют пустое место под каждым символом соответствующим числом как можно быстрее в течение 2 минут. Оценка

25 представляет собой количество последовательных пар цифры-символа, правильно заполненных в течение 2 минут, а максимально возможная оценка составляет 135. Его широко использовали для измерения когнитивной функции у людей без когнитивных нарушений с диабетом и без него, и подтверждающие исследования

30 показали, что он позволяет прогнозировать будущую когнитивную дисфункцию и инвалидность; относительно прост в управлении; не зависит от языка; и его оценка коррелирует с показателями физической функции и будущего снижения когнитивных функций. См., например, Rosano C, et al., *Association Between Lower*

Digit Symbol Substitution Test Score and Slower Gait and Greater Risk of Mortality and of Developing Incident Disability in Well-Functioning Older Adults, J. AM. GERIATR. SOC. (2008); Knopman D, et al., *Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults*. NEUROLOGY. 56(1):42-8 (2001). При использовании DSST в рандомизированных контролируемых исследованиях с участием людей с дисгликемией и неповрежденными когнитивными способностями, средние исходные баллы варьировались от 36 до 52. См. Cukierman-Yaffe T, et al., *Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial*. THE LANCET DIABETES & ENDOCRINOLOGY 2014; 2(7): 562-72; Launer LJ, et al. *Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy*. LANCET NEUROL. (2011); 10(11): 969-77.

В предыдущих исследованиях сделано предположение, что нормальный диапазон результатов когнитивных тестов может различаться в зависимости от страны. Rossetti HC, et al., *Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample*. NEUROLOGY 2011; 77(13): 1272-5; Thomann AE, et al. *The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a German-Speaking Cohort and Comparison with International Normative Samples*. J. ALZHEIMER'S DIS. 2018; 64(2): 643-55. Таким образом, при оценке существенного снижения в группах, содержащих лиц из разных стран, может быть желательным стандартизировать оценку каждого индивидуума в каждый момент времени по среднему исходному значению и стандартному отклонению значений, полученных в его или ее стране, а не по среднему значению и стандартному отклонению для всей группы.

В предыдущих исследованиях также отмечено, что результаты когнитивных тестов очень медленно снижаются со временем в группах людей среднего возраста, но у некоторых индивидуумов наблюдается более быстрое снижение, чем у других. См. Cukierman-Yaffe T, et al. *Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial*. THE LANCET DIABETES & ENDOCRINOLOGY 2014; 2(7): 562-72; Proust-Lima C, et al., *Sensitivity of four psychometric tests to measure cognitive changes in brain aging-population-based studies*. AM. J. EPIDEMIOL. 2007; 165(3): 344-50. Эти и другие исследования подтверждают применение определения снижения на

основании предельного значения, составляющего 1,5 стандартного отклонения или более относительно исходного значения. См. также Group SR, et al. *Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial*. JAMA 2019; 321(6): 553-61; Group SR. *A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control*. N. ENGL. J. MED. 2015; Biessels GJ, et al. *Rationale and design of the CAROLINA(R) - cognition substudy: a randomised controlled trial on cognitive outcomes of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus*. BMC NEUROL. 2018; 18(1): 7.

В данном контексте термин «когнитивное расстройство» относится к любому патологическому состоянию, включающему нарушения когнитивной функции человека, такие как трудности с запоминанием, изучением новых вещей, способностью концентрироваться и/или принятием решений, которые влияют на повседневную жизнь человека. Такие нарушения варьируются от умеренного когнитивного нарушения (MCI) до умеренной, средней тяжести и тяжелой деменции. MCI относится к стадии когнитивного нарушения между ожидаемыми когнитивными изменениями, соответствующими старению, и умеренной деменцией, и может характеризоваться небольшим, но заметным и измеримым снижением когнитивных способностей, включая память и навыки мышления, но без потери способности выполнять повседневные виды деятельности. Более тяжелое нарушение, или деменция, связано с потерей способности выполнять повседневные действия и, в зависимости от степени тяжести, способности читать, писать и/или понимать смысл или значение вещей.

В данном контексте термин «существенное снижение когнитивных функций» или «SCD» относится к значительному снижению балла субъекта при стандартизированной когнитивной оценке, такой как MoCA или DSST, составляющему 1,5 стандартного отклонения или более.

В данном контексте термины «стандартизация по стране», «стандартизированный по стране» и т.п. относятся к нормализации оценок когнитивных функций посредством: вычисления исходного среднего значения и стандартного отклонения оценок в каждой стране; и использование полученного исходного среднего значения и стандартного отклонения для расчета стандартизированного балла MoCA и DSST для каждого участника в каждый момент

времени посредством вычитания исходного среднего значения для конкретной страны из балла каждого индивидуума в данный момент времени и деления полученной разности на стандартное отклонение относительно исходного значения для конкретной страны.

5 Способы, предложенные в настоящем документе, могут быть наиболее эффективными у пациентов с относительно более высоким риском снижения когнитивных функций. В некоторых вариантах реализации такими пациентами являются те, у которых присутствует одно или более из следующих заболеваний: T2DM; гипертензия; повышенный уровень холестерина и/или ожирение.

10 В некоторых вариантах реализации у таких пациентов установлено сердечно-сосудистое заболевание; и/или один или более факторов риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

15 В данном контексте термин «серьезные нежелательные сердечно-сосудистые явления» относится к смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нелетальному инфаркту миокарда и нелетальному инсульту. Такие явления также иногда называют явлениями MACE или MACE 3. Первое возникающее явление из любых из перечисленных явлений представляет собой комбинированную конечную точку, часто используемую при CVOT.

20 В данном контексте термин «факторы риска», используемый в отношении серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений, относится к характеристикам пациентов с T2DM, которые, как считается, повышают у указанных пациентов риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления. Такие факторы риска включают, в частности, любой из следующих факторов: употребление табака в настоящее время (любой формы табака); применение по
25 меньшей мере 1 одобренной липид-модифицирующей терапии (например, статинов, таких как аторвастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин или питавастатин; ингибиторов PCSK9, таких как эволокумаб или алирокумаб; и эзетимиба) для лечения гиперхолестеринемии или подтвержденный
30 результатами лабораторных исследований нелеченный холестерин липопротеинов низкой плотности (X-ЛПНП) $\geq 3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; подтвержденный результатами лабораторных исследований поддающийся лечению или нелеченный холестерин липопротеинов высокой плотности (X-ЛПВП)

<1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) для женщин или триглицериды $\geq 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; применение по меньшей мере 1 лекарственного препарата для снижения кровяного давления для лечения гипертензии (например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокаторов рецепторов ангиотензина (ARB), тиазидоподобных диуретиков и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов) или нелеченное систолическое кровяное давление (SBP) ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое кровяное давление (DBP) ≥ 95 мм рт. ст.; измеренное соотношение окружностей талии и бедер $>1,0$ для мужчин и $>0,8$ для женщин.

10 В данном контексте термины «лечение», «лечить», «лечащий» и т.п. включают замедление или подавление прогрессирования заболевания, патологического состояния или расстройства. Указанные термины включают также облегчение, улучшение, снижение, исключение или ослабление одного или более симптомов расстройства или патологического состояния, даже если указанное

15 расстройство или патологическое состояние фактически не исключено и даже если прогрессирование расстройства или патологического состояния само по себе не замедлено или не реверсировано. В данном контексте термины «предотвращать», «предупреждение», «профилактика» и т.п. означают предотвращение возникновения заболевания, патологического состояния, расстройства или симптома. В данном

20 контексте термины «задержка», «отсрочка» и т.п. включают увеличение продолжительности времени до начала заболевания, патологического состояния, расстройства или симптома.

В данном контексте термин «составной исход», используемый в отношении множественных исходов, относится к первому возникающему исходу из любого из

25 исходов.

В данном контексте термин «отношение рисков» относится к оценке относительной скорости прогрессирования до конечной точки по сравнению с контрольной группой. В основанных на оценке исходов клинических исследованиях снижение отношения рисков для исследуемой группы по сравнению с контрольной

30 группой указывает на то, что терапия, применяемая в исследуемой группе, снижает риск конечной точки, в случае описанных в настоящем документе исследований, серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений.

«Терапевтически эффективное количество» означает количество дулаглутида для способов и применения согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей дулаглутид, для способов и применения согласно настоящему изобретению, которое вызовет биологический или медицинский ответ, или требуемый терапевтический эффект у пациента, ожидаемый исследователем, врачом или другим клиницистом. Эффективное количество дулаглутида может варьироваться в зависимости от таких факторов как состояние заболевания, возраст, пол и масса индивидуума, а также от способности дулаглутида вызывать требуемый ответ у индивидуума. Эффективное количество также представляет собой количество, при котором любой токсический или вредный эффект компенсируется терапевтически положительными эффектами. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество дулаглутида для применения в способах, описанных в настоящем документе, выбрано из группы, состоящей из 1,5, 3,0 и 4,5 мг. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество дулаглутида составляет 3,0 мг. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество дулаглутида составляет 4,5 мг. В предпочтительных вариантах реализации терапевтически эффективное количество дулаглутида составляет 1,5 мг.

Дополнительные варианты реализации настоящего изобретения описаны ниже:

Способ лечения, предупреждения или отсрочки развития когнитивного расстройства у пациента, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю. В одном варианте реализации когнитивное расстройство выбрано из группы, состоящей из МСІ и деменции.

Способ предупреждения или отсрочки снижения когнитивных функций у пациента, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

Способ улучшения гликемического контроля и лечения, предупреждения или отсрочки снижения когнитивных функций у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

В одном варианте реализации предложенный способ обеспечивает уменьшение риска снижения когнитивных функций у пациента.

Способ улучшения гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает уменьшение риска снижения когнитивных функций у пациента.

Способ по любому из описанных выше вариантов реализации, отличающийся тем, что пациент имеет сахарный диабет 2 типа.

Способ по любому из описанных выше вариантов реализации, отличающийся тем, что пациент имеет одно или более из следующих: T2DM; гипертензия; повышенный уровень холестерина и ожирение.

В одном варианте реализации пациент имеет либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

В одном варианте реализации факторы риска сердечно-сосудистого заболевания выбраны из группы, состоящей из: употребления табака в настоящее время (любой формы табака); применения по меньшей мере 1 одобренной липид-модифицирующей терапии для лечения гиперхолестеринемии или подтвержденного результатами лабораторных исследований нелеченного холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП) $\geq 3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; подтвержденного результатами лабораторных исследований подвергаемого лечению или нелеченного холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) для женщин или триглицеридов $\geq 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; применения по меньшей мере 1 лекарственного препарата для снижения артериального давления для лечения гипертензии или нелеченного систолического кровяного давления (SBP) ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического кровяного давления (DBP) ≥ 95 мм рт. ст.; измеренного соотношения окружностей талии и бедер $> 1,0$ для мужчин и $> 0,8$ для женщин.

В одном варианте реализации когнитивное расстройство выбрано из группы, состоящей из МСІ и деменции.

В одном варианте реализации риск снижения когнитивных функций у пациента снижается на по меньшей мере примерно 14%.

В одном варианте реализации риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления снижается на по меньшей мере примерно 10%.

5 В одном варианте реализации риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления снижается на по меньшей мере примерно 11%.

В одном варианте реализации риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления снижается на примерно 12%.

10 В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: снижение когнитивных функций или смерть.

В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: снижение когнитивных функций или инсульт.

15 В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: снижение когнитивных функций, инсульт или транзиторная ишемическая атака.

В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: снижение когнитивных функций, инсульт, транзиторная ишемическая атака или смерть.

20 В одном варианте реализации снижен риск смерти от сердечно-сосудистого заболевания.

В одном варианте реализации снижен риск нелетального инсульта.

В одном варианте реализации снижен риск нелетального инфаркта миокарда.

25 В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: диабетическая ретинопатия, требующая лазерной терапии, анти-VEGF терапии или витректомии; клиническая протеинурия; 30%-ное снижение eGFR; или хроническая заместительная почечная терапия.

В одном варианте реализации количество дулаглутида выбрано из группы, состоящей из примерно 1,5 мг, примерно 3,0 мг и примерно 4,5 мг.

30 В одном варианте реализации количество дулаглутида составляет примерно 1,5 мг.

В одном варианте реализации количество дулаглутида составляет примерно 3,0 мг.

В одном варианте реализации количество дулаглутида составляет примерно 4,5 мг.

В одном варианте реализации введение дулаглутида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 2 лет.

5 В одном варианте реализации введение дулаглутида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 3 лет.

В одном варианте реализации введение дулаглутида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 4 лет.

10 В одном варианте реализации введение дулаглутида один раз в неделю продолжают на протяжении приблизительно 5 лет.

В одном варианте реализации введение дулаглутида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 5,4 года.

В одном варианте реализации пациенту также вводят стандартное лечение для снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений.

15 В одном варианте реализации пациенту также вводят максимально переносимую дозу ингибитора АСЕ.

В одном варианте реализации пациенту также вводят максимально переносимую дозу ARB.

В одном варианте реализации пациенту также вводят бета-блокатор.

20 В одном варианте реализации пациенту также вводят блокатор кальциевых каналов.

В одном варианте реализации пациенту также вводят диуретик.

В одном варианте реализации пациенту также вводят антитромботический агент.

25 В одном варианте реализации пациенту также вводят аспирин.

В одном варианте реализации пациенту также вводят статин.

Дулаглутид для применения в любых вышеперечисленных вариантах реализации.

30 Применение дулаглутида для получения лекарственного средства для любого из вышеперечисленных вариантов реализации.

Дополнительные варианты реализации описаны в следующих примерах, которые не следует толковать как ограничение.

ПРИМЕРЫ

Фаза 3 клинического исследования под названием «Исследование сердечно-сосудистых явлений с еженедельным приемом инкретина при диабете» (REWIND) была разработана для оценки влияния еженедельного однократного приема дулаглутида по сравнению с плацебо на серьезные нежелательные сердечно-сосудистые явления при добавлении к существующей антигипергликемической схеме, применяемой для пациентом с диабетом 2 типа, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых явлений. Критерии отбора, приведенные ниже в таблице 1, предназначены для включения участников, аналогичных пациентам, наблюдаемым в рамках типичной диабетической практики, которые имеют различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний или подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание:

Таблица 1. Критерии отбора.

Основные критерии включения
T2DM с HbA1c $\leq 9,5\%$
Стабильная доза 0, 1 или 2 пероральных глюкозоснижающих препаратов \pm базальный инсулин в течение ≥ 3 месяцев
ИМТ ≥ 23 кг/м ²
Если возраст составляет ≥ 50 лет, то по меньшей мере 1 из: ранее перенесенного инфаркта миокарда (МИ); коронарной реваскуляризации ≥ 2 годами ранее; каротидной или периферической реваскуляризации \geq месяцами ранее; госпитализации в связи с нестабильной стенокардией; ишемией миокарда, подтвержденной снимком; или чрескожным коронарным вмешательством
Если возраст составляет ≥ 55 лет, то любой из вышеперечисленных факторов или по меньшей мере 1 из: ишемии миокарда, подтвержденной с помощью стресс-теста или визуализации; $>50\%$ стеноза коронарной артерии, сонной артерии или артерии нижних конечностей; лодыжечно-плечевого индекса $< 0,9$; eGFR постоянно < 60 мл/мин/1,73 м ² ; гипертензии с гипертрофией левого желудочка; или стойкой альбуминурии
Если возраст составляет ≥ 60 лет, то любой из вышеперечисленных факторов или по меньшей мере 2 из: употребления табака в любом виде; применения липид-модифицирующей терапии или подтвержденного результатами лабораторных исследований нелеченного холестерина ЛПНП $\geq 3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; холестерина ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) для женщин или триглицеридов $\geq 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; применения ≥ 1 препарата для снижения кровяного давления или нелеченного систолического кровяного давления ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического кровяного давления ≥ 95 мм рт. ст.; или соотношения окружностей талии и бедер $> 1,0$ (мужчины) и $> 0,8$ (женщины)

Настоящее исследование было спланировано таким образом, чтобы оно состояло из скринингового визита с последующим простым слепым 3-недельным вводом периодом применения плацебо. После этого пациентов рандомизировали для получения либо 1,5 мг дулаглутида, либо плацебо и наблюдали примерно с 6-

месячными интервалами. Пациентов наблюдали до тех пор, пока приблизительно 1200 пациентов не испытали явление первичной конечной точки, которое было установлено как таковое.

5 Первичный показатель эффективности представлял собой время до первого появления (после рандомизации) комбинированной конечной точки смерти от причин, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нелетального инфаркта миокарда (МИ) или нелетального инсульта. Вторичные исходы включали каждый компонент первичного комбинированного сердечно-сосудистого исхода, комбинированный клинический микрососудистый исход, включающий ретинопатию или заболевание почек, госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью, требующей госпитализации, или срочное посещение врача в связи с сердечной недостаточностью, а также смертность от всех причин.

15 Исследовательские анализы включают оценку влияния дулаглутида на снижение когнитивных функций, измеренную посредством применения 2 различных когнитивных инструментов – MoCA и DSST – на исходном уровне, а также при визитах через 2 года, 5 лет или в конце исследования. Методы MoCA и DSST более подробно описаны выше.

20 Первичным когнитивным результатом является стандартизированное по стране существенное снижение когнитивных функций (SCD), которое определяется как снижение показателя MoCA или DSST на $\geq 1,5$ стандартного отклонения ниже исходного среднего значения в стране участника исследования. Стандартизацию по стране осуществляют посредством первоначального расчета исходного среднего значения и стандартного отклонения оценки MoCA и DSST в каждой стране. Затем исходные средние значения и стандартные отклонения используют для расчета стандартизированной оценки MoCA и DSST для каждого участника в каждый момент времени. Это осуществляют посредством вычитания среднего исходного балла в конкретной стране из балла индивидуума в данный момент времени и делением полученной разности на исходное стандартное отклонение в конкретной стране. 25
30 Дополнительные когнитивные результаты включали сочетания SCD с летальным исходом, инсульт, инсульт или TIA, и инсульт, TIA или летальный исход,

а также изменение стандартизированных оценок MoCA и DSST в зависимости от времени.

Такие когнитивные анализы разрешены только для тех участников, которые имеют исходную оценку MoCA или DSST и по меньшей мере 1 оценку того же типа, полученную в ходе дальнейшего наблюдения.

Непрерывные переменные суммируют с использованием средних значений со стандартными отклонениями, а бинарные переменные суммируют с использованием подсчетов с процентами. Модели пропорциональных рисков Кокса используют для оценки риска SCD и составных исходов на основе SCD при применении дулаглутида по сравнению с плацебо как до, так и после учета исходных стандартизированных оценок MoCA и DSST для каждого индивидуума. Чувствительность модели Кокса к дискретному характеру результатов вследствие прерывистого осуществления когнитивных тестов оценивают посредством повторения основных анализов с использованием логистической модели пропорциональных шансов с дискретным временем. Там, где это указано, модели Кокса учитывают конкурирующий риск смерти. См. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999; 94: 496-509. Различия эффектов внутри подгрупп исследуют посредством включения в модель подгруппы и термина взаимодействия подгруппа-лечение. Наконец, линейные модели смешанных эффектов с повторными измерениями обеспечивают оценку влияния дулаглутида на разность средних наименьших квадратов в стандартизированных показателях MoCA и DSST, со стандартизированными исходными показателями в качестве ковариант, участником в качестве случайного эффекта и фиксированными эффектами для лечения, визита и взаимодействия с лечением в зависимости от визита. См. Senn S. Change from baseline and analysis of covariance revisited. *Stat Med* 2006; 25(24): 4334-44.

Все зарегистрированные р-значения являются двусторонними, и использован номинальный уровень значимости 0,05. Все статистические анализы выполняли с помощью программного обеспечения SAS (версии 9.4).

Был проведен скрининг 12137 человек, и 9901 человек в 370 центрах, расположенных в 24 странах, был случайным образом распределен для приема либо дулаглутида, либо плацебо. Первый участник был рандомизирован в августе 2011

года, и набор закончился в августе 2013 года. Пациентов наблюдали до августа 2018 года. В течение последующего наблюдения в среднем в течение 5,4 года (межквартальный размах 5,1, 5,9), включающего 21820 пациенто-лет, конечный статус комбинированных исходов был известен для 9610 пациентов.

5 Результаты были доступны для 8828 участников, у которых была исходная оценка MoCA или DSST и по меньшей мере 1 оценка того же типа, полученная в ходе дальнейшего наблюдения. Характеристики этих участников представлены ниже в таблице 2.

Таблица 2: Исходные клинические характеристики участников когнитивного исследования.

10

Характеристика	Все участники N=8828	Дулаглутид N=4456	Плацебо N=4372
Возраст (лет) – средний (СО)	66 (6,4)	66 (6,4)	66 (6,4)
Женщины – N (%)	4108 (46,5)	2081 (46,7)	2027 (46,4)
Европеоиды – N (%)	6742 (76,4)	3421 (76,8)	3321 (76,0)
Образование ≤ 12 лет – N (%)	5350 (60,6)	2717 (61,0)	2633 (60,2)
Употребление табака в настоящее время – N (%)	1241 (14,1)	616 (13,8)	625 (14,3)
Сердечнососудистые заболевания – N (%) ^a	2724 (30,9)	1373 (30,8)	1351 (30,9)
Предшествующий инсульт или ТИА – N (%)	781 (8,8)	388 (8,7)	393 (9,0)
Гипертензия – N (%)	8216 (93,1)	4150 (93,1)	4066 (93,0)
Фибрилляция предсердий – N (%)	561 (6,4)	293 (6,6)	268 (6,1%)
Сердечная недостаточность – N (%)	755 (8,6)	374 (8,4)	381 (8,7)
Продолжительность диабета (y) – средняя (СО)	10,4 (7,1)	10,3 (7,1)	10,4 (7,1)
Диабетическая ретинопатия – N (%)	801 (9,1)	406 (9,1)	395 (9,0)

Альбуминурия ^b – N (%)	2992 (33,9)	1491 (33,5)	1501 (34,3)
Индекс массы тела (кг/м ²) – средний (CO)	32,4 (5,7)	32,4 (5,7)	32,4 (5,7)
Систолическое АД (мм рт. ст.) – среднее (CO)	137,0 (16,7)	136,9 (16,5)	137,2 (17,0)
Диастолическое АД (мм рт. ст.) – среднее (CO)	78,5 (9,8)	78,4 (9,8)	78,6 (9,9)
HbA1c (%) – средний (CO)	7,3 (1,1)	7,3 (1,1)	7,3 (1,0)
eGFR (мл/мин/1,73м ²) – средний (CO)	77,4 (22,5)	77,7 (22,5)	77,2 (22,6)
X-ЛПНП (ммоль/л) – средний (CO)	2,6 (1,0)	2,6 (1,0)	2,5 (1,0)
Средний балл MoCA (CO)	24,6 (4,2)	24,6 (4,1)	24,6 (4,3)
Медианный балл MoCA (IQR)	25,0 (22,0, 28,0)	25,0 (22,0, 28,0)	25,0 (22,0, 28,0)
Стандартизированный средний балл MoCA (CO)	0,0 (1,0)	-0,0 (1,0)	0,0 (1,0)
Средний балл DSST (CO)	38,3 (19,6)	38,0 (19,5)	38,6 (19,8)
Медианный балл DSST (IQR)	37,0 (25,0, 49,0)	37,0 (25,0, 49,0)	37,0 (25,0, 49,0)
Стандартизированный средний балл DSST (CO)	0,0 (1,0)	-0,0 (1,0)	0,0 (1,0)

^aИнфаркт миокарда, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия с изменениями электрокардиограммы, ишемия миокарда при визуализации или нагрузочном тесте, или коронарная, каротидная или периферическая реваскуляризация; ^bальбумин/креатинин $\geq 3,39$ мг/ммоль.

- 5 Общая распространенность SCD, стандартизированная по странам, и анализ влияния дулаглутида в подгруппах, определенных в соответствии с третями исходных оценок MoCA и DSST, представлены ниже в таблице 3. В таблице 3 показано, что общая встречаемость SCD, стандартизированной по странам, у людей, случайным образом распределенных по группам, принимавшим дулаглутид и

5 плацебо, составляла 4,05 и 4,34 га 100 человеко-лет, соответственно (HR 0,93, 95% CI 0,85, 1,02; p=0,11). Эффект дулаглутида в подгруппах, определенных по третям исходных оценок MoCA и DSST, позволяет предположить больший и статистически значимый (P для гетерогенности 0,004 и 0,028, соответственно) эффект у людей с самыми низкими исходными показателями.

Таблица 3: Влияние дулаглутида на стандартизированное по странам существенное снижение когнитивных функций в общей группе и на диапазоны исходных оценок в соответствии с нижней, средней и верхней третями каждой из них, определенными тертилями для каждого анализа.

Параметр	Дулаглутид		Плацебо		HR (95% доверительный интервал)	P	P Int
	События/ всего	N/100 пациенто-лет	События/ всего	N/100 пациенто-лет			
SCD	905/4456	4,05	944/4373	4,34	0,93 (0,85, 1,02)	0,11	
MoCA \leq -0,282	589/1461	8,97	633/1449	9,99	0,89 (0,79, 0,99)	0,034	
MoCA от > -0,282 до 0,606	217/1623	2,56	202/1476	2,63	0,98 (0,81, 1,18)	0,80	
MoCA > 0,606	91/1364	1,25	104/1441	1,35	0,93 (0,70, 1,23)	0,59	0,004
DSST \leq -0,486	565/1501	8,26	600/1400	9,77	0,83 (0,74, 0,93)	0,001	
DSST от -0,487 до 0,279	219/1502	2,83	217/1485	2,84	1,00 (0,82, 1,20)	0,96	
DSST > 0,279	106/1430	1,39	113/1468	1,44	0,96 (0,74, 1,25)	0,77	0,028

10

Следующие анализы были скорректированы с учетом исходных показателей MoCA и DSST каждого индивидуума. Результаты представлены ниже в таблице 4.

Таблица 4. Сокращения: SCD = существенное снижение когнитивных функций; HR = отношение рисков; TIA = транзиторная ишемическая атака

Параметр	HR (95% доверительный интервал)	P
SCD с поправкой на исходные баллы	0,86 (0,79, 0,95)	0,002
SCD с поправкой на исходные баллы и возраст	0,86 (0,78, 0,94)	0,001
SCD с поправкой на исходные баллы, возраст, этническую принадлежность, образование	0,87 (0,79, 0,95)	0,003
SCD с поправкой на исходные баллы и конкурирующий риск смерти	0,87 (0,79, 0,96)	0,003
Комбинация SCD или летального исхода с поправкой на исходные баллы	0,88 (0,81, 0,95)	0,001
Комбинация SCD или инсульта с поправкой на исходные баллы	0,85 (0,77, 0,92)	<0,001
Комбинация SCD, инсульта или TIA с поправкой на исходные баллы	0,85 (0,78, 0,92)	<0,001
Комбинация SCD, инсульта TIA или летального исхода с поправкой на исходные баллы	0,87 (0,80, 0,94)	<0,001

5 Как показано в таблице 4, после такой корректировки у людей в группе дулаглутида риск SCD был на 14% ниже, чем в группе плацебо (HR 0,86, 95% CI 0,79, 0,95; p=0,002). Аналогичные оценки эффекта были отмечены после дополнительной поправки на возраст, образование, этническую принадлежность или конкурирующий риск смерти, а также после включения SCD в различные комбинированные исходы.

10 Кроме того, аналогичные положительные эффекты были также отмечены для людей в группе дулаглутида по сравнению с группой плацебо в подгруппах, определенных на основе возраста (≤ 70 лет), образования (≤ 12 лет), предшествующих сердечнососудистых заболеваний, предшествующего инсульта или TIA, стандартизированной исходной оценки MoCA (≤ 1 балла), HbA1c ($\leq 0,081\%$), натурального логарифма соотношения альбумин:креатинин ($\leq -0,062$; от -0,062 до 1,35; и $> 1,35$) и eGFR (< 60 мл/мин/1,73 м²). (P-взаимодействие $> 0,07$ для всех).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Способ лечения, предупреждения или отсрочки развития когнитивного расстройства у пациента, включающий введение указанному пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.
- 5 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что когнитивное расстройство выбрано из группы, состоящей из МСИ и деменции.
3. Способ предупреждения или отсрочки снижения когнитивных функций у пациента, включающий введение указанному пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.
- 10 4. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент страдает сахарным диабетом 2 типа.
5. Способ улучшения гликемического контроля и предупреждения или отсрочки снижения когнитивных функций у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение указанному пациенту дулаглутида в терапевтически
- 15 эффективном количестве один раз в неделю.
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что указанный способ приводит к уменьшению риска снижения когнитивных функций у пациента.
7. Способ улучшения гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение указанному пациенту дулаглутида в
- 20 терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, причем указанный способ обеспечивает уменьшение риска снижения когнитивных функций у пациента.
8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что риск снижения когнитивных функций у пациента уменьшается на примерно 14%.
9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что у пациента
- 25 снижен риск возникновения комбинации следующих исходов: снижение когнитивных функций, инсульт, транзиторная ишемическая атака или смерть.
10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество дулаглутида выбрано из группы, состоящей из примерно 1,5 мг, примерно 3,0 мг и примерно 4,5 мг.
- 30 11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество дулаглутида составляет примерно 1,5 мг.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что введение дулаглутида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 2 лет.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что пациент имеет либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.