

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391449 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.08.15

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

(22) Дата подачи заявки  
2021.12.14

---

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА

---

(31) 63/125,165

(32) 2020.12.14

(33) US

(86) PCT/US2021/063231

(87) WO 2022/132709 2022.06.23

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

(72) Изобретатель:

Бью-Валлески Джулианна М., Карр  
Молли Корбетт, Чан Аннет Мееок,  
Чиэнь Юэх-Лин а/к/а Дженни Ю.  
Чиэнь, Чигутса Эммануэль, Гархян  
Параг, Хаупт Аксель Ричард Карл-  
Аугуст, Илаг Лиза Л., Катц Мишель  
Линн, Казда Кристоф Маттиас, Шнек  
Карен Бренда, Тан Чэн Цай (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатулина  
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.  
(RU)

---

(57) В настоящем документе описаны дозы и режимы дозирования, включающие определение и введение доз агонистов инсулинового рецептора длительного действия, подходящих для дозирования один раз в неделю, таких как еженедельный базальный инсулин-Fc (BIF).

---

A1

202391449

202391449

A1

## СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА

Настоящее изобретение относится к способам лечения диабета. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способам лечения диабета агонистами инсулинового рецептора длительного действия. Способы, описанные в настоящем документе, включают режимы дозирования, включающие определение и введение доз агонистов инсулинового рецептора длительного действия, подходящих для дозирования один раз в неделю, таких как еженедельный базальный инсулин-Fc (BIF).

Диабет представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся гипергликемией, возникающей в результате дефектов секреции инсулина, действия инсулина или того и другого. Диабет 1 типа (СД1) характеризуется малой или отсутствующей способностью секретировать инсулин, и пациентам с СД1 для выживания требуется инсулин. Диабет 2 типа (СД2) характеризуется повышенным уровнем глюкозы в крови в результате нарушения секреции инсулина, резистентности к инсулину, избыточного высвобождения глюкозы из печени и/или вклада всех указанных выше факторов. У многих пациентов с СД2 заболевание прогрессирует до потребности в инсулинотерапии.

Поскольку у пациентов с СД1 вырабатывается мало инсулина, или он вообще не вырабатывается, эффективная инсулинотерапия обычно включает применение двух типов экзогенно вводимого инсулина: быстродействующего, вводимого во время еды или прандиального инсулина, вводимого путем болюсных инъекций, и базального инсулина длительного действия, вводимого один или два раза в день для контроля уровня глюкозы в крови между приемами пищи и в ночное время. Лечение пациентов с СД2 обычно начинается с предписанного снижения массы тела, физических упражнений и диабетической диеты, но когда указанные меры не позволяют контролировать повышенный уровень сахара в крови, могут потребоваться пероральные лекарственные средства и терапия на основе инкретинов. Когда и указанных лекарственных средств недостаточно, рассматривают возможность лечения инсулином. Лечение пациентов с СД2, заболевание которых прогрессировало до такой степени, что требуется инсулинотерапия, обычно начинают с однократной ежедневной инъекции базального инсулина длительного действия.

Аналоги базального инсулина, доступные в настоящее время, включают инсулин гларгин, продаваемый под торговыми наименованиями LANTUS®, TOUJEO®, BASALGLAR® и SEMGLEE®, инсулин детемир, продаваемый под торговым наименованием LEVEMIR®, и инсулин деглудек, продаваемый под торговым

наименованием TRESIBA®. Каждый из указанных инсулинов предназначен для введения один раз в день.

Режимы лечения, включающие ежедневные инъекции существующих инсулиновых лекарственных средств, могут являться сложными и болезненными в применении и могут приводить к нежелательным побочным эффектам, таким как гипогликемия и набор массы тела. Таким образом, даже после начала инсулинотерапии многие пациенты с диабетом не желают или не могут соблюдать или не способны соблюсти правила инсулинотерапии, 5 необходимой для поддержания строгого контроля уровня глюкозы в крови. Проводят исследования для выявления инсулиновых продуктов с большей продолжительностью действия; таким образом, требующие меньшего количества инъекций по сравнению с доступными в настоящее время инсулиновыми продуктами, в том числе столь редко, как один раз в неделю. Такие продукты могут улучшить принятие и соблюдение требований.

Тем не менее, существуют потенциальные проблемы, связанные с введением продуктов с пролонгированной инсулиновой активностью. Например, пролонгированная 15 инсулиновая активность теоретически может характеризоваться более высоким риском гипогликемических событий или более длительной продолжительностью таких событий и/или набором массы тела. Кроме того, введение продукта с пролонгированной инсулиновой активностью один раз в неделю может требовать нескольких недель для достижения равновесного состояния инсулиновой активности, что приводит к 20 недостаточно оптимальному контролю гипергликемии в промежуточный период. Хотя повышенный риск гипогликемии, набор массы тела и/или недостаточно оптимальный контроль гипергликемии могут являться потенциальными недостатками продуктов с более продолжительным действием инсулина по сравнению с существующими инсулинами, такие риски можно контролировать или устранять за счет применения оптимизированных 25 доз и режимов дозирования.

В документе № WO 2014/009316 описаны производные инсулина, которые, как утверждает, обладают достаточно длительным временем действия, чтобы их было достаточно вводить с частотой примерно один раз в неделю для обеспечения достаточного базального введения инсулина пациенту с диабетом. Режим лечения указанными 30 производными предложен в документе № WO 2016/001185.

В документе № US 2016/0324932 описаны гибридные белки, характеризующиеся пролонгированным действием на инсулиновый рецептор, достаточным для дозирования не чаще одного раза в неделю, включая BIF. Конкретный режим дозирования не описан.

Сохраняется потребность в инсулиновых лекарственных средствах, требующих 35 меньшего количества инъекций по сравнению с доступными в настоящее время

инсулиновыми продуктами. Также сохраняется потребность в способах лечения с применением таких инсулиновых лекарственных средств либо без увеличения, либо со снижением риска гипогликемии по сравнению с доступными в настоящее время инсулиновыми продуктами. Сохраняется потребность в инсулиновых лекарственных средствах, требующих меньшего количества инъекций по сравнению с доступными в настоящее время инсулиновыми продуктами. Сохраняется потребность в инсулиновых лекарственных средствах, обеспечивающих улучшенный гликемический контроль по сравнению с доступными в настоящее время инсулиновыми продуктами. Также сохраняется потребность в способах лечения с применением таких инсулиновых лекарственных средств либо без увеличения, либо со снижением риска набора массы тела по сравнению с доступными в настоящее время инсулиновыми продуктами. Также сохраняется потребность в инсулиновых лекарственных средствах, подходящих для введения таким образом, чтобы пациенты могли быстро достигать равновесных уровней в сыворотке.

## 15 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ обеспечения гликемического контроля у нуждающегося в этом субъекта, страдающего диабетом, включающий:

- а) введение указанному субъекту начальной дозы ВІF в соответствии со следующими критериями:
  - і) начальная доза представляет собой нагрузочную дозу, если субъект:
    - а. ранее не получал инсулин;
    - б. имеет СД2 и уровень глюкозы натощак (FG) > 120 мг/дл; или
    - с. имеет СД1;
  - іі) начальная доза представляет собой еженедельную поддерживающую дозу, если субъект имеет СД2, но не соответствует критериям, указанным выше в пунктах а. или б.; и
- б) введение указанному субъекту одной или более еженедельных поддерживающих доз один раз в неделю, начиная через одну неделю после введения начальной дозы.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен ВІF для применения для лечения диабета, при этом лечение включает обеспечение гликемического контроля путем:

- а) введения указанному субъекту начальной дозы ВІF в соответствии со следующими критериями:
  - і) начальная доза представляет собой нагрузочную дозу, если субъект:

- a. ранее не получал инсулин;
- b. имеет СД2 и  $FG > 120$  мг/дл; или
- c. имеет СД1;

- 5           ii) начальная доза представляет собой еженедельную поддерживающую дозу, если субъект имеет СД2, но не соответствует критериям, указанным выше в пунктах a. или b.; и
- b) введения указанному субъекту одной или более еженедельных поддерживающих доз один раз в неделю, начиная через одну неделю после введения начальной дозы.

10           В настоящем изобретении также предложены критерии для выбора нагрузочных доз и поддерживающих доз ВIF для лечения диабета.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ обеспечения гликемического контроля у субъекта с диабетом, включающий:

- 15           a) определение первой дозы агониста инсулинового рецептора длительного действия, подходящего для дозирования один раз в неделю, для введения субъекту;
- b) введение субъекту первой дозы агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю;
- 20           c) измерение уровня глюкозы натощак (FG) у субъекта;
- d) подсчет частоты и тяжести гипогликемии у субъекта;
- e) определение второй дозы агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, для введения субъекту на основе FG субъекта, определенного на стадии c), и частоты и тяжести гипогликемии, определенных на стадии d); и
- 25           f) введение второй дозы агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю.

В настоящем изобретении также предложены способы обеспечения гликемического контроля у субъекта с диабетом, включающие введение субъекту нагрузочной дозы агониста инсулинового рецептора длительного действия, подходящего для дозирования один раз в неделю.

30

В некоторых вариантах реализации нагрузочную дозу определяют путем: сначала определения ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы для субъекта; а затем умножения ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы для субъекта на отношение равновесной концентрации к пиковой концентрации однократной дозы для агониста

инсулинового рецептора длительного действия, подходящего для дозирования один раз в неделю.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящей заявке предложены режимы дозирования, применения и способы  
5 лечения агонистами инсулиновых рецепторов длительного действия, подходящими для дозирования один раз в неделю.

Применяемый в настоящем документе термин «агонист инсулинового рецептора»  
относится к белку, который связывается с инсулиновым рецептором и активирует его, что  
10 приводит к снижению уровня глюкозы в крови и/или подавлению высвобождения глюкозы из печени, характеристикам, которые можно испытывать и измерять при помощи известных способов, таких как способы, которые представлены в исследованиях, описанных ниже. Термин «агонист инсулинового рецептора длительного действия» относится к агонисту  
15 инсулинового рецептора, имеющему пролонгированный фармакокинетический и фармакодинамический профиль для контролирования уровней глюкозы в крови между приемами пищи при введении не чаще, чем один или два раза в день. При применении в  
настоящем документе в связи с агонистом инсулинового рецептора термин «подходящий для дозирования один раз в неделю» относится к агонисту инсулинового рецептора  
длительного действия с фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем,  
20 который достаточно пролонгирован для контролирования уровней глюкозы в крови между приемами пищи при введении не чаще, чем один раз в неделю. Примеры таких молекул включают гибридные белки, как описано в документе № US 2016/0324932, включая BIF.

BIF, также известный как инсулин эфситора альфа, содержит димер агониста  
инсулинового рецептора, гибридизированный с Fc-областью IgG человека, где агонист  
инсулинового рецептора содержит аналог В-цепи инсулина, гибридизированный с  
25 аналогом А-цепи инсулина посредством использования первого пептидного линкера, и где С-концевой остаток аналога А-цепи инсулина непосредственно гибридизирован с N-концевым остатком второго пептидного линкера, а С-концевой остаток второго пептидного линкера непосредственно гибридизирован с N-концевым остатком Fc-области IgG человека. BIF имеет регистрационный номер CAS 2131038-11-2, который включает  
30 следующие химические названия: (1) инсулин [16-глутаминовая кислота, 25-гистидин, 27-глицин, 28-глицин, 29-глицин, 30-глицин] (В-цепь человека) гибридный белок с пептидом (синтетический 7-аминокислотный линкер) гибридный белок с инсулином [47-треонин, 51-аспарагиновая кислота, 58-глицин] (А-цепь человека) гибридный белок с пептидом (синтетический 20-аминокислотный линкер) гибридный белок с иммуноглобулином G2  
35 (Fc-фрагмент человека), димер; и (2) гибридный белок В-цепи инсулина *Homo sapiens*

[Y16>Y(16), F25>H(25), TPKT27-30>GGGG(27-30)] (1-30) с диглицилсерилтетраглицилом (31-37) А-цепь инсулина [I10>T(47), Y14>D(51), N21>G(58)] (38-58) гибридный белок с трис(тетраглицилглутаминил)пентаглицилом (59-78) константный домен тяжелой цепи гамма 2 иммуноглобулина *Homo sapiens* {отсут.-СН1, шарнир-(7-12), СН2, СНЗ[К<sup>107</sup>>отсут.(300)]} (79-299), димер (80-80':83-83')-бидисульфид, экспрессированный в клетках CHO, альфа-гликозилированный.

Каждый мономер ВІF имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID № 1:

```
10      FVNQHLCGSHLVEALELVCGERG FHYGGGGGGSGGGGGIIVEQCCTSTCSL
      DQLENYCGGGGGQGGGGQGGGGQGGGGEGCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKP
      KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
      STFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ
      VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPM
15      VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPM
```

(SEQ ID № 1). Каждый мономер содержит внутрицепочечные дисульфидные связи между остатками цистеина в положениях 7 и 44, 19 и 57, 43 и 48, 114 и 174, 220 и 278. Два мономера связаны дисульфидными связями между остатками цистеина в положениях 80 и 83 с образованием димера. Структура, функции и производство ВІF более подробно описаны в опубликованной заявке на патент США № 2016/0324932.

При применении в настоящем документе термин «ВІF» относится к любому агонисту инсулинового рецептора, состоящему из двух мономеров, имеющих аминокислотную последовательность SEQ ID № 1, включая любой белок, который является предметом заявки в регулирующие органы на регистрацию продукта агониста инсулинового рецептора, который полностью или частично основан на данных, представленных в регулирующий орган компанией Eli Lilly and Company в отношении ВІF, независимо от того, действительно ли сторона, запрашивающая регистрацию указанного продукта, идентифицирует агонист инсулинового рецептора как ВІF или использует какой-либо другой термин.

В настоящем документе описаны многочисленные аспекты режимов дозирования и способов применения агониста инсулинового рецептора длительного действия, подходящего для дозирования один раз в неделю. В некоторых аспектах режимы, применения и способы, описанные в настоящем документе, включают определение и введение начальной или нагрузочной дозы таких агонистов инсулинового рецептора. В

других аспектах режимы, применения и способы, описанные в настоящем документе, включают определение и введение еженедельных поддерживающих доз, включая описание того, когда и как корректировать еженедельные поддерживающие дозы.

5 Варианты реализации критериев и руководств для определения нагрузочных доз и еженедельных поддерживающих доз более подробно описаны ниже.

#### Определение и введение нагрузочной дозы.

В некоторых вариантах реализации способы, применения и режимы дозирования, описанные в настоящем документе, включают определение и введение нагрузочной дозы. При длительном периоде полувыведения введение один раз в неделю агонистов  
10 инсулинового рецептора, подходящих для дозирования один раз в неделю, в соответствии с режимом еженедельного дозирования может приводить к тому, что фармакокинетическое равновесное состояние не будет достигнуто в течение нескольких недель. Кроме того, длительный период полувыведения таких продуктов при введении один раз в неделю в течение нескольких недель может приводить к тому, что пиковые уровни концентрации  
15 значительно превысят пиковые уровни концентрации в сыворотке, которые наблюдались бы после введения разовой дозы. Некоторые варианты реализации режимов, применений и способов, описанных в настоящем документе, решают указанные проблемы путем введения одной начальной однократной нагрузочной дозы, предназначенной для сокращения времени достижения фармакокинетического равновесного состояния. Таким образом,  
20 применяемый в настоящем документе термин «нагрузочная доза» относится к первой дозе агониста инсулинового рецептора длительного действия, подходящего для введения один раз в неделю, вводимой данному субъекту, которая превышает дозу, которую предположительно будут применять в течение длительного поддерживающего лечения.

Нагрузочные дозы, описанные в настоящем документе, обычно включают разовую  
25 дозу, превышающую ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу, более подробно описанную ниже, на коэффициент, который позволяет достичь почти равновесной концентрации в течение первой недели после введения разовой дозы. Коэффициент, на который следует увеличить ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу для получения нагрузочной дозы, обеспечивающей такой эффект, определяют на основе  
30 отношения: (a) концентрации агониста инсулинового рецептора в сыворотке после введения количества еженедельных поддерживающих доз, достаточного для достижения равновесного состояния; к (b) пиковой концентрации агониста инсулинового рецептора в сыворотке, достигаемой после введения однократной дозы ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы. Указанное отношение можно называть как «отношение  
35 концентрации равновесного состояния к пиковой концентрации однократной дозы». Так,



например, если концентрация агониста инсулинового рецептора в сыворотке, достигаемая после введения количества ожидаемых еженедельных поддерживающих доз, достаточного для достижения равновесного состояния, в 3 раза превышает пиковую концентрацию в сыворотке, достигаемую после введения разовой дозы, отношение концентрации равновесного состояния к пиковой концентрации однократной дозы равняется 3, и нагрузочная доза представляет собой однократную дозу, которая в 3 раза превышает ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу.

При применении в настоящем документе термин «ожидаемая еженедельная поддерживающая доза» относится к дозе агониста инсулинового рецептора, подходящего для введения один раз в неделю, которая, как ожидается, необходима для обеспечения гликемического контроля у данного субъекта. Ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу определяют до начала лечения агонистом инсулинового рецептора, подходящим для дозирования один раз в неделю, тогда как еженедельные поддерживающие дозы, вводимые в течение курса лечения, определяют на основе различных критериев, более подробно описанных ниже. В некоторых вариантах реализации для пациентов, ранее не получавших инсулин, ожидаемая еженедельная поддерживающая доза может быть установлена на фиксированном уровне, таком как 100 единиц инсулина (также называемых в настоящем документе U или IU). В других вариантах реализации, например, для пациентов, уже получающих лечение базальным инсулином, начальная еженедельная поддерживающая доза или «ожидаемая еженедельная поддерживающая доза» может основываться на таких факторах, как текущая ежедневная доза базального инсулина для субъекта и/или уровень глюкозы натощак (FG) у субъекта и необязательно другие факторы, такие как частота и тяжесть гипогликемии и масса тела (MT).

В некоторых вариантах реализации нагрузочная доза превышает ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу в диапазоне от примерно 1,5 до примерно 5 раз. В некоторых вариантах реализации нагрузочная доза превышает ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу в диапазоне от примерно 1,5 до примерно 3 раз. В некоторых вариантах реализации нагрузочная доза примерно в 1,5, 1,6, 1,8, 2 или 3 раза превышает ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу.

Полагают, что для ВIF равновесные уровни концентрации в сыворотке после начала дозирования один раз в неделю будут достигнуты примерно через срок от 8 до 10 или 12 недель еженедельного введения без нагрузочной дозы. Почти равновесную концентрацию можно достигать в течение первой недели дозирования при применении нагрузочной дозы, примерно в 3 раза превышающей начальную еженедельную поддерживающую дозу или ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу. В некоторых предпочтительных

вариантах реализации агонист инсулинового рецептора, подходящий для введения один раз в неделю, представляет собой ВIF, и нагрузочная доза примерно в 3 раза превышает начальную еженедельную поддерживающую дозу или ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу.

5 Если субъект уже получает лечение существующим базальным инсулином, таким как инсулин деглудек или инсулин гларгин, и его переводят на агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, обычно определяют, по меньшей мере частично, на основе текущей дозы  
10 базального инсулина, получаемого субъектом.

Поскольку ежедневные дозы базального инсулина для такого субъекта заменяют на разовую дозу каждую неделю, ежедневную дозу, выраженную в единицах, следует перевести в еженедельную дозу, называемую в настоящем документе «недельным эквивалентом ежедневной базальной дозы», которая, как ожидается, обеспечит одинаковый  
15 уровень активности инсулина в каждый день по достижении равновесного состояния путем дозирования один раз в неделю. Недельный эквивалент ежедневной базальной дозы можно выражать в единицах инсулина или мг. При выражении в единицах инсулина ежедневную дозу базального инсулина, вводимого один раз в день, до начала лечения агонистом  
20 инсулинового рецептора, вводимого один раз в неделю, следует умножить на 7 для получения недельного эквивалента ежедневной базальной дозы агониста инсулинового рецептора, вводимого один раз в неделю. Например, недельный эквивалент ежедневной базальной дозы для пациента, получавшего 42 единицы инсулина деглудек в день до начала  
лечения агонистом инсулинового рецептора, вводимого один раз в неделю, равняется 294 единицам.

25 В некоторых вариантах реализации агонист инсулинового рецептора, вводимый один раз в неделю, представлен в устройстве, которое позволяет корректировать дозу с шагом в 5 или 10 единиц, поэтому при определении доз инсулина, вводимого один раз в неделю, недельный эквивалент ежедневной базальной дозы, рассчитанный, как описано  
30 выше, округляют до ближайших 5 или 10 единиц. Таким образом, в некоторых вариантах реализации, когда инсулин, вводимый один раз в неделю, представлен в устройстве, позволяющем корректировать дозу с шагом в 5 единиц, недельный эквивалент ежедневной базальной дозы, равняющийся 294 единицам, рассчитанный, как описано выше, можно округлять до 295 единиц или 290 единиц.

35 При выражении в мг дозу, выраженную в единицах, следует преобразовать в эквивалент в мг в расчете на активность агониста инсулинового рецептора, подходящего

для дозирования один раз в неделю, с применением того, что указано в настоящем документе как «недельный базальный коэффициент преобразования» или «дневной базальный коэффициент преобразования». Например, было определено, что один мг ВІF обеспечивает примерно 35 единиц в течение недели, поэтому недельный базальный коэффициент преобразования ВІF составляет примерно 35 U/неделя/мг, и дневной базальный коэффициент преобразования ВІF составляет примерно 5 U/день/мг. Таким образом, доза ВІF в мг для пациента, получавшего 42 единицы инсулина деглудек в день, составляет примерно 8,4 мг ( $42 \text{ U/день} \times 7 \text{ дней} = 294 \text{ U/неделя} / 35 \text{ U/неделя/мг}$ ).

В некоторых вариантах реализации определение недельного эквивалента ежедневной базальной дозы может требовать дополнительного корректирования для пациентов, получающих лечение некоторыми базальными инсулинами. Например, в некоторых вариантах реализации для пациентов, получающих лечение нейтральным протамином Хагедорна (НПХ) два раза в день, их ежедневную базальную дозу инсулина следует снизить на 20% перед определением их недельного эквивалента ежедневной базальной дозы, как описано выше. Аналогично, для пациентов, получающих лечение инсулином гларгином U300, в некоторых вариантах реализации их ежедневную базальную дозу инсулина следует снизить на 20% перед определением их недельного эквивалента ежедневной базальной дозы, как описано выше.

В некоторых вариантах реализации режимы дозирования, применения и способы, описанные в настоящем документе, предназначены для минимизации времени достижения у субъекта приемлемого гликемического контроля путем введения нагрузочной дозы. В некоторых вариантах реализации, когда пациент с СД2 получает лечение базальным инсулином, вводимым один раз в день, с многократными ежедневными дозами инсулина (МДИ) или без них, и ему заменяют получаемый базальный инсулин агонистом инсулинового рецептора, вводимым один раз в неделю, необходимость нагрузочной дозы зависит от FG пациента до начала лечения агонистом инсулинового рецептора, вводимого один раз в неделю. Например, в некоторых вариантах реализации, если у такого пациента исходный уровень  $FG > 120$  мг/дл, можно вводить нагрузочную дозу, тогда как если у такого пациента исходный уровень  $FG \leq 120$  мг/дл, нагрузочная доза может не потребоваться.

В некоторых вариантах реализации, когда такому пациенту с СД2, у которого исходный уровень  $FG > 120$  мг/дл, показана нагрузочная доза ВІF, нагрузочная доза в 3 раза превышает недельный эквивалент ежедневной базальной дозы, определенный, как описано выше. Таким образом, например, нагрузочная доза ВІF для пациента, получающего 42 единицы инсулина деглудека в день, равняется 885 единицам [ $3 \times (42 \text{ единицы/день} \times 7 \text{ дней}$

= 294 единицы, округленные до ближайших 5 = 295 единиц)]. В некоторых вариантах реализации определение нагрузочной дозы зависит от максимального предела. Например, в некоторых вариантах реализации максимальная нагрузочная доза составляет 1600 единиц. Таким образом, например, в таких вариантах реализации, если рассчитанная нагрузочная доза составляет > 1600 единиц, нагрузочная доза будет составлять 1600 единиц. В некоторых вариантах реализации, когда такому пациенту, у которого исходный уровень FG ≤ 120 мг/дл, не показана нагрузочная доза, первая вводимая доза ВІІ представляет собой еженедельную поддерживающую дозу, определенную, например, как более подробно описано ниже.

10 В некоторых вариантах реализации пациентам с СД1 показана нагрузочная доза, но величина нагрузочной дозы зависит от таких факторов, как FG пациента. Например, в некоторых вариантах реализации нагрузочная доза для пациента с СД1, имеющего FG ≤ 140 мг/дл, должна в 3 раза превышать недельный эквивалент ежедневной базальной дозы, как описано выше для пациентов с СД2. В некоторых вариантах реализации для пациентов с 15 FG > 140 мг/дл нагрузочную дозу можно корректировать в сторону повышения. Например, в некоторых вариантах реализации для пациента, имеющего исходный уровень FG в диапазоне 141-160 мг/дл, его нагрузочную дозу рассчитывают путем сначала увеличения его предыдущей ежедневной дозы на 10-20%, а затем преобразования указанной увеличенной дозы в еженедельную дозу путем умножения на 7. Для пациента, имеющего 20 исходный уровень FG > 160 мг/дл, корректировка в сторону повышения составляет повышение на 20-30%. Такой вариант реализации представлен ниже в таблице 1:

Исходный FBG	Нагрузочная доза
≤ 140 мг/дл	Предшествующая ежедневная доза (U) x 7 x 3
141-160 мг/дл	[Предшествующая ежедневная доза x 1,1-1,2; повышение дозы на 10-20%] x 7 x 3
> 160 мг/дл	[Предшествующая ежедневная доза x 1,2-1,3; повышение дозы на 20-30%] x 7 x 3

Таблица 1. Определение нагрузочной дозы для пациентов с СД1.

В других вариантах реализации определение ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы может требовать дополнительной корректировки помимо расчета 25 недельного эквивалента ежедневной базальной дозы. Например, если FG субъекта в начале лечения превышает целевые уровни, в некоторых вариантах реализации недельный эквивалент ежедневной базальной дозы следует повысить для определения ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы. Хотя точная степень корректировки может

варьироваться для конкретных агонистов инсулинового рецептора, в некоторых вариантах реализации корректировки обычно включают повышение примерно на 10-70%, при этом для субъектов, имеющих уровни FG, находящиеся дальше от целевых уровней, требуются корректировки, относящиеся к более высокой части указанного диапазона по сравнению с субъектами, имеющими уровни FG, находящиеся ближе к целевым уровням. Аналогично, в некоторых вариантах реализации, если FG субъекта в начале лечения ниже целевых уровней, недельный эквивалент ежедневной базальной дозы следует снизить для определения ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы. Хотя точная степень корректировки может варьироваться для конкретных агонистов инсулинового рецептора, в некоторых вариантах реализации корректировки обычно включают снижение примерно на 10-50%.

Например, в некоторых вариантах реализации для субъекта, переходящего с ежедневного базального инсулина на ВIF, корректировки дозы для обеспечения ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы, предназначенные для того, чтобы позволить субъекту либо оставаться на целевом уровне FG, равняющемся 100 мг/дл, либо быстро достигать его, представлены ниже в таблице 2:

Медиана исходного FG (мг/дл)	Медиана исходного FG (ммоль/л)	Корректировка эквивалентной дозы базального инсулина ВIF (мг)		
		Предшествующая доза базального инсулина ≤ 15 U	Предшествующая доза базального инсулина 16-30 U	Предшествующая доза базального инсулина > 30 U
< 80	< 4,4	-0,25	-1	-1,5
80-100	4,4-5,5	Без изменений	Без изменений	Без изменений
101-140	5,6-7,7	+0,25	+0,5	+0,75
141-180	7,8-10,0	+0,5	+1	+1,5
181-220	10,1-12,2	+0,75	+1,5	+2
> 220	> 12,2	+1	+2	+3

Таблица 2. Корректировки ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы, применяемые для расчета нагрузочной дозы для пациентов, переходящих с ежедневного базального инсулина на ВIF.

В вариантах реализации согласно руководствам, представленным в таблице 2, необходимость и величина любых корректировок для обеспечения эквивалентной дозы базального инсулина для субъекта, переходящего с принимаемого базального инсулина на ВIF, основываются на FG субъекта и предшествующей дозе базального инсулина. Например, эквивалентная доза базального инсулина для субъекта, принимающего 25 U/день инсулина деглудека, составляет 5 мг, и если FG указанного субъекта составляет 150 мг/дл, рекомендуемая корректировка дозы заключается в добавлении 1,5 мг, таким образом,

ожидаемая еженедельная поддерживающая доза составляет 6,5 мг. Как описано выше, в некоторых предпочтительных вариантах реализации нагрузочную дозу следует увеличить в 3 раза, таким образом, рекомендуемая нагрузочная доза составит 19,5 мг.

Руководство по определению нагрузочной дозы для субъекта, переходящего с принимаемого базального инсулина на ВІІ, описанное выше, также можно представлять в виде следующего уравнения:

$$\text{Нагрузочная доза} = 3 * (\text{эквивалентная доза базального инсулина} - (0,25 * X) + (0,25 * Y))$$

где:

- 10 X = 0, если медиана FG субъекта составляет  $\geq 80$ ;  
X = 1, если медиана FG субъекта составляет  $< 80$ , и предшествующая ежедневная доза базального инсулина составляла  $\leq 15$  U;  
X = 4, если медиана FG субъекта составляет  $< 80$ , и предшествующая ежедневная доза базального инсулина составляла 16-30 U; или  
15 X = 6, если медиана FG субъекта составляет  $< 80$ , и предшествующая ежедневная доза базального инсулина составляла  $> 30$  U;

и где:

- Y = 0, если медиана FG субъекта составляет  $\leq 100$ ;  
Y = 1, если медиана FG субъекта составляет 101-140, и предшествующая  
20 доза базального инсулина составляла  $\leq 15$  U;  
Y = 2, если либо медиана FG субъекта составляла 141-180, и предшествующая доза базального инсулина составляла 16-30 U, либо медиана FG субъекта составляла 101-140, и предшествующая доза базального инсулина составляла 16-30 U;  
25 Y = 3, если либо медиана FG субъекта составляет 181-220, и предшествующая доза базального инсулина составляла  $\leq 15$  U, либо медиана FG субъекта составляет 101-140, и предшествующая доза базального инсулина составляла  $> 30$  U;  
30 Y = 4, если медиана FG субъекта составляет  $> 220$ , и предшествующая доза базального инсулина составляла  $\leq 15$  U;  
Y = 6, если либо медиана FG субъекта составляет 181-220, и предшествующая доза базального инсулина составляла 16-30 U, либо медиана FG субъекта составляет 141-180, и предшествующая доза базального инсулина составляла  $> 30$  U; или

$Y = 8$ , если либо медиана FG субъекта составляет  $> 220$ , и предшествующая доза базального инсулина составляла 16-30 U, либо медиана FG субъекта составляла 181-220, и предшествующая доза базального инсулина составляла  $> 30$  U; и

5  $Y = 12$ , если медиана FG субъекта составляет  $> 220$ , и предшествующая доза базального инсулина составляла  $> 30$  U.

В других вариантах реализации для субъекта, переходящего с ежедневного базального инсулина на ВIF, ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу и нагрузочную дозу можно определять на основе ежедневной дозы базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF и исходного уровня HbA1c, как указано ниже в таблице 3:

Ежедневная доза базального инсулина до рандомизации	Исходный HbA1c (%)	Нагрузочная доза (мг)	Ожидаемая еженедельная поддерживающая доза (мг)
10 IU - 19 IU	$< 8,5$	8	6
20 IU - 29 IU	$< 8,5$	14	8
30 IU - 39 IU	$< 8,5$	17	11
40 IU - 50 IU	$< 8,5$	25	14
$> 50$ IU	$< 8,5$	34	17
10 IU - 19 IU	$\geq 8,5$	17	6
20 IU - 29 IU	$\geq 8,5$	25	8
30 IU - 39 IU	$\geq 8,5$	34	11
40 IU - 50 IU	$\geq 8,5$	42	14
$> 50$ IU	$\geq 8,5$	50	17

Таблица 3.

Пациенты, которые в настоящее время не получают лечение базальным инсулином и которые начинают принимать агонисты инсулинового рецептора один раз в неделю, называемые в настоящем документе пациентами, «ранее не получавшими инсулин», не имеют текущей ежедневной дозы базального инсулина, поэтому эквивалентная доза базального инсулина не может служить основанием для определения ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы и/или нагрузочной дозы. Таким образом, в некоторых вариантах реализации для таких пациентов начальную еженедельную поддерживающую дозу устанавливают на фиксированном уровне, выбранном приблизительно для соответствия потребностям, например, 100 U, независимо от других характеристик пациента, таким образом нагрузочная доза ВIF будет составлять 300 U.

В других вариантах реализации для таких пациентов ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу и/или нагрузочную дозу определяют в соответствии с другими характеристиками пациента, включая, например, FG и МГ пациента. В некоторых

вариантах реализации нагрузочные дозы для таких пациентов предназначены для того, чтобы позволить пациентам относительно быстро достигать целевых уровней FG. В некоторых вариантах реализации руководства по выбору нагрузочной дозы включают «исходную нагрузочную дозу», определяемую на основе активности агониста инсулинового рецептора, для субъектов с FG и MT ниже определенных пороговых значений и включают постепенную корректировку дозы в сторону повышения, соответствующую увеличению FG и/или MT.

В некоторых вариантах реализации исходную нагрузочную дозу для данного агониста инсулинового рецептора упоминают в настоящем документе как «исходную нагрузочную дозу», а величину любой необходимой корректировки, основанной на увеличении FG и/или MT, выражают как добавление определенного количества или процента дополнительных исходных нагрузочных доз, которые следует добавить. Некоторые агонисты инсулинового рецептора могут иметь исходную нагрузочную дозу, выраженную в количестве единиц инсулина, а другие могут иметь исходную нагрузочную дозу, выраженную в мг. В некоторых вариантах реализации величина любой необходимой корректировки в сторону повышения основана на доле или количестве дополнительных исходных нагрузочных доз, которые следует добавить. Например, при определении нагрузочной дозы инсулина, имеющего исходную нагрузочную дозу 30 IU, и для субъекта, имеющего FG и/или MT, требующие повышения исходной нагрузочной дозы на 50%, нагрузочная доза будет составлять 45 IU.

В некоторых вариантах реализации величина любой рекомендуемой корректировки нагрузочной дозы частично основана на том, к какому из по меньшей мере трех диапазонов уровней FG относится FG пациента: нижний диапазон, средний диапазон и верхний диапазон. В некоторых вариантах реализации нижний диапазон составляет  $FG \leq 140$ , средний диапазон составляет  $FG 141-220$ , и верхний диапазон составляет  $FG > 220$ , при этом FG в нижнем диапазоне не требует какого-либо рекомендуемого повышения исходной нагрузочной дозы, FG в среднем диапазоне требует рекомендуемого повышения исходной нагрузочной дозы на 100-200%, и FG в верхнем диапазоне требует рекомендуемого повышения исходной нагрузочной дозы на 300%. В некоторых вариантах реализации средний диапазон включает два диапазона: первый средний диапазон для  $FG 141-180$  и второй средний диапазон для  $FG 181-220$ , при этом первый средний диапазон требует рекомендуемого повышения исходной нагрузочной дозы на 100%, и второй средний диапазон требует рекомендуемого повышения исходной нагрузочной дозы на 200%.

Аналогично, в некоторых вариантах реализации величина любой рекомендуемой корректировки дозы для нагрузочной дозы частично основана на том, к какому из по



меньшей мере 3 диапазонов МТ относится МТ пациента: нижний диапазон, средний диапазон и верхний диапазон. В некоторых вариантах реализации нижний диапазон составляет  $MT \leq 80$  кг, средний диапазон составляет  $MT 80,1-120$  кг, и верхний диапазон составляет  $MT > 120,1$  кг, при этом МТ в нижнем диапазоне не требует какого-либо рекомендуемого повышения исходной нагрузочной дозы, МТ в среднем диапазоне требует рекомендуемого повышения исходной нагрузочной дозы на 50-100%, и МТ в верхнем диапазоне требует рекомендуемого повышения исходной нагрузочной дозы на 150%. В некоторых вариантах реализации средний диапазон включает два диапазона: первый средний диапазон для МТ 80,1-100 кг и второй средний диапазон для МТ 100,1-120 кг, при этом первый средний диапазон требует рекомендуемого повышения исходной нагрузочной дозы на 50%, и второй средний диапазон требует рекомендуемого повышения исходной нагрузочной дозы на 100%.

Например, в некоторых вариантах реализации рекомендуемая нагрузочная доза, предназначенная для того, чтобы дать возможность пациенту, ранее не получавшему инсулин, который начинает лечение при помощи ВІІ, быстро достигать равновесной концентрации в сыворотке и либо оставаться на целевом уровне FG, составляющем 100 мг/дл, либо быстро достигать его, представлена ниже в таблице 4:

Медиана исходного FG (мг/дл)	Медиана исходного FG (ммоль/л)	Масса тела (кг) на исходном уровне			
		$\leq 80$	80,1-100	100,1-120	$\geq 120,1$
$\leq 140$	$\geq 7,7$	4 мг	6 мг	8 мг	11 мг
141-180	7,8-10,0	8 мг	11 мг	15 мг	17 мг
181-220	10,1-12,2	13 мг	15 мг	17 мг	19 мг
$> 220$	$> 12,2$	17 мг	19 мг	21 мг	23 мг

Таблица 4.

В соответствии с режимом, представленным в таблице 4, нагрузочная доза для пациента, который в настоящее время не получает ежедневный базальный инсулин и начинает получать ВІІ, основывается на FG и МТ субъекта. Например, нагрузочная доза для субъекта с FG 150 мг/дл и МТ 110 кг составляет 15 мг.

В других вариантах реализации нагрузочную дозу для субъекта, ранее не получавшего инсулин, определяют в соответствии с руководством, представленным ниже в таблице 5.

Медиана значения FG за 3 дня (мг/дл)	Масса тела (кг)			
	≤ 80	81-100	101-120	> 120
100-140	120 I.U.	200 I.U.	240 I.U.	280 I.U.
141-180	250 I.U.	280 I.U.	420 I.U.	490 I.U.
181-220	370 I.U.	420 I.U.	560 I.U.	560 I.U.
> 220	490 I.U.	560 I.U.	630 I.U.	700 I.U.

Таблица 5.

Определение и введение еженедельных поддерживающих доз.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описаны способы определения и введения еженедельных поддерживающих доз вводимых один раз в неделю агонистов инсулинового рецептора, подходящих для дозирования один раз в неделю. При применении в настоящем документе термин «еженедельная поддерживающая доза» относится к любой однократной еженедельной дозе агониста инсулинового рецептора, подходящего для однократного еженедельного дозирования, отличной от нагрузочной дозы, как определено выше.

В некоторых вариантах реализации еженедельные поддерживающие дозы могут быть конкретно указаны в настоящем документе в соответствии с количеством введенных предшествующих доз агониста инсулинового рецептора. Например, применение в настоящем документе термина «первая еженедельная поддерживающая доза» относится либо к еженедельной поддерживающей дозе, вводимой через одну неделю после введения нагрузочной дозы, либо к начальной дозе, если нагрузочную дозу не вводили. Применение в настоящем документе термина «вторая еженедельная поддерживающая доза» относится к еженедельной поддерживающей дозе, вводимой через неделю после «первой еженедельной поддерживающей дозы». Применение в настоящем документе термина «третья еженедельная поддерживающая доза» относится к еженедельной поддерживающей дозе, вводимой через неделю после «второй еженедельной поддерживающей дозы».

В некоторых вариантах реализации в режимах, применениях и способах, описанных в настоящем документе, предложены определение и введение одной или более еженедельных поддерживающих доз, и они предназначены для того, чтобы позволить пациентам достигать целевых уровней FG после введения как можно меньшего количества доз при минимизации риска гипогликемии.

Режимы дозирования в настоящем документе различаются по своей сложности, при этом менее сложные режимы обеспечивают преимущества с точки зрения простоты

интерпретации и реализации, а более сложные корректировки и режимы обеспечивают потенциальные преимущества с точки зрения контроля уровня глюкозы. Тем не менее, в целом, режимы, описанные в настоящем документе, имеют некоторые общие отличительные признаки: дозу снижают при низком уровне FG; отсутствуют корректировки дозы, когда FG достигает или близок к целевому уровню; и дозу повышают при высоком уровне FG. Кроме того, в некоторых вариантах реализации величина корректировки дозы обычно зависит от того, насколько далеко FG пациента находится от целевого уровня, например, нахождение FG значительно выше или ниже целевого уровня приводит к большей корректировке по сравнению с нахождением FG немного выше или ниже целевого уровня.

В некоторых вариантах реализации, где пациент имеет СД2, и СД2 еще не прогрессировал до степени, требующей лечения при помощи MDI, начальная еженедельная поддерживающая доза либо составляет 100 U для пациентов, ранее не получавших инсулин, либо равняется недельному эквиваленту ежедневной базальной дозы, описанному выше для пациентов, в настоящее время получающих лечение базальным инсулином, вводимым один раз в день (т.е. 7-кратной текущей ежедневной дозе базального инсулина для пациента). Для последующих еженедельных поддерживающих доз определение необходимости корректировки дозы определяют на основе уровней FG пациента.

В некоторых вариантах реализации корректировку еженедельных поддерживающих доз можно определять в соответствии с руководством, представленным ниже в таблице 6:

Медиана значения FG (мг/дл)	Корректировка дозы (единицы)
< 80	-20
80-120	Без изменений
121-140	+20
> 140	+40

Таблица 6.

В других вариантах реализации, в частности, для пациентов с СД2, которые переходят с базального инсулина, вводимого один раз в день, у которых СД2 еще не прогрессировал до степени, требующей лечения при помощи MDI, и которые имеют медиану FG  $\leq 120$  мг/дл до начала лечения инсулином, вводимым один раз в неделю, и/или получают дозу базального инсулина, вводимого один раз в день,  $< 20$  единиц/день, корректировку еженедельных поддерживающих доз можно определять в соответствии с руководством, представленным ниже в таблице 7.

Медиана значения FG (мг/дл)	Корректировка дозы (единицы)
< 80	-20
80-120	Без изменений
121-140	+10
> 140	+20

Таблица 7.

В других вариантах реализации, в частности, для пациентов, которые переходят с базального инсулина, вводимого один раз в день, и получают дозу базального инсулина, вводимого один раз в день, < 10 единиц/день, корректировку еженедельных поддерживающих доз можно определять в соответствии с руководством, представленным ниже в таблице 8.

Медиана FBG		Корректировка дозы BIF
мг/дл	ммоль/л	единицы
< 80	< 4,4	(-) 20 единиц (снижение)
80-120	4,4-6,6	Без изменений дозы
121-140	6,7-7,7	(+) 5 единиц (повышение)
> 140	> 7,7	(+) 10 единиц (повышение)

Таблица 8.

Кроме того, любые корректировки еженедельных поддерживающих доз, описанные выше, обычно учитывают любые случаи гипогликемии. Например, если у пациента был любой эпизод гипогликемии, о чем свидетельствует уровень глюкозы в крови < 70 мг/дл на предыдущей неделе, его или ее дозу не следует повышать, даже если медиана FG находится в одном из диапазонов, для которых рекомендована корректировка дозы. Кроме того, определенные критерии могут приводить к рекомендуемому снижению дозы. Например, в некоторых вариантах реализации пациенту, отвечающему любому из критериев, представленных ниже в таблице 9, рекомендовано снижение дозы на 40 единиц.

Критерии снижения дозы при гипогликемии, основанные на значениях BG	Снижение единичной дозы
$\geq 3$ эпизодов $\leq 70$ мг/дл	40 единиц
$\geq 1$ ночного эпизода $\leq 70$ мг/дл	
$\geq 1$ эпизода $\leq 54$ мг/дл	
любая подтвержденная тяжелая гипогликемия	

Таблица 9. Примеры снижения дозы на основе гипогликемии.

В некоторых вариантах реализации для пациентов с СД2, получающих лечение при помощи MDI и переходящих с базального инсулина, вводимого один раз в день, на инсулин,

вводимый один раз в неделю, корректировку еженедельных поддерживающих доз можно определять в соответствии с руководством, представленным ниже в таблице 10.

Медиана FBG (мг/дл)	Корректировка дозы ВIF (единицы)	
	Исходный уровень FG ≤ 120 мг/дл и/или дневная базальная доза < 20 единиц	Исходный уровень FG > 120 мг/дл и дневная базальная доза ≥ 20 единиц
< 80	От -10 до 20	-20
80-120	Без изменений	Без изменений
121-140	+10	+20
> 140	+20	+40

Таблица 10.

5 Для пациентов с СД1, аналогично расчетам нагрузочной дозы, описанным выше в таблице 10, в некоторых вариантах реализации определение первой еженедельной поддерживающей дозы для пациента зависит от исходного FG пациента до начала лечения инсулином, вводимым один раз в неделю.

10 Например, в некоторых вариантах реализации для первой еженедельной поддерживающей дозы для пациентов с СД1, имеющих FG ≤ 140 мг/дл, нагрузочная доза будет в 7 раз превышать их ежедневную базальную дозу, а для пациентов с исходным FG 141-160 или > 160, их ежедневную базальную дозу повышают примерно на 10-20% или примерно на 20-30%, соответственно, перед преобразованием в еженедельную дозу, как показано ниже в таблице 11.

Исходный FBG	Первая еженедельная поддерживающая доза
≤ 140 мг/дл	Предшествующая ежедневная доза (U) x 7
141-160 мг/дл	[Предшествующая ежедневная доза x 1,1-1,2; повышение дозы на 10-20%] x 7
> 160 мг/дл	[Предшествующая ежедневная доза x 1,2-1,3; повышение дозы на 20-30%] x 7

15 Таблица 11. Корректировка первой еженедельной поддерживающей дозы для пациентов с СД1.

20 Корректировки последующих еженедельных поддерживающих доз для пациентов с СД1 в некоторых вариантах реализации определяют в соответствии с FG пациента и текущей дозой инсулина, вводимого один раз в неделю. Например, корректировка дозы в сторону повышения для пациентов, у которых FG выше целевого диапазона уровня глюкозы, может являться более агрессивной для пациентов, получавших дозу выше определенного порогового значения, и менее агрессивной для пациентов, получавших дозу ниже определенного порогового значения. В некоторых вариантах реализации корректировку еженедельных поддерживающих доз для пациентов с СД1 можно определять в соответствии с руководством, представленным ниже в таблице 12.

Медиана FPG (мг/дл)	Корректировка	
	Текущая доза < 100 U	Текущая доза ≥ 100 U
< 80	Предыдущая более низкая доза	Предыдущая более низкая доза
80-120	Без изменений	Без изменений
121-150	+5 U	+10 U
151-180	+10 U	+20 U
> 180	+20 U	+30 U

Таблица 12. Корректировка последующих еженедельных поддерживающих доз для пациентов с СД1.

Корректировки дозы, описанные выше в таблицах 11 и 12, также могут являться предметом предостережения для пациентов, перенесших гипогликемические события. Хотя описанные выше ограничения корректировки дозы, основанные на гипогликемии, для пациентов с СД2, не получающих лечение при помощи MDI, могут в некоторых случаях также подходить для пациентов с СД1 и СД2, получающих лечение при помощи MDI, указанные ограничения могут в некоторых случаях приводить к недостаточной дозировке еженедельного базального инсулина, поскольку такие пациенты могут испытывать гипогликемию, связанную с их лечением при помощи MDI и/или характеристиками заболевания, которые необязательно вызывают снижение дозы или ограничения на повышение дозы их базального инсулина. Таким образом, в некоторых вариантах реализации для пациентов, получающих лечение при помощи MDI, их базальную дозу, вводимую один раз в неделю, следует снизить до предыдущей более низкой дозы, если у пациента возникла гипогликемия, которая, как полагают, связана с базальным инсулином, вводимым один раз в неделю, а не с прандиальным инсулином пациента. Например, в некоторых вариантах реализации может быть показано снижение до предыдущей более низкой дозы, если у пациента произошел любой случай ночной гипогликемии. Например, в таких вариантах реализации, даже если FBG пациента на предшествующей неделе превышал 120, и было бы показано повышение дозы в соответствии с руководствами, представленными выше в таблицах 11 или 12, если у пациента была гипогликемия, являющаяся основанием для снижения дозы базального инсулина, его дозу инсулина, вводимого один раз в неделю, снижают до предыдущей более низкой дозы, которую пациент получал до дозы, введенной на предшествующей неделе. В некоторых вариантах реализации, если пациент не получал предыдущей дозы, поскольку это была первая назначенная доза, то недельный эквивалент ежедневной базальной дозы можно снижать, например, примерно на 10-20%. Аналогично, если пациент получал одинаковую еженедельную поддерживающую дозу с начала лечения, дозу предыдущей недели можно снижать примерно на 10-20%.

В некоторых вариантах реализации, которые можно применять к широкому кругу пациентов, корректировки еженедельных поддерживающих доз можно определять в соответствии с руководством, представленным ниже в таблице 13:

Значение FG (мг/дл)	Корректировка дозы (единицы)
< 54	-28
55-70	-14
71-100	Без изменений
101-125	14
> 125	28

Таблица 13.

5 Кроме того, в некоторых вариантах реализации, таких как варианты реализации, которые представлены выше в руководстве в таблице 5, снижение дозы осуществляют, если происходит любое из следующих событий: множественные зарегистрированные эпизоды гипогликемии с SMBG < 70 мг/дл; тяжелая гипогликемия (требующая посторонней помощи) или подтвержденная гипогликемия  $\leq 54$  мг/дл на предшествующей неделе. В  
10 некоторых вариантах реализации дозу не следует повышать, если документировали любое отдельное значение уровня глюкозы в крови < 70 мг/дл в любое время на предшествующей неделе.

Описанные выше руководства также можно выразить в виде следующего уравнения:

15 
$$\text{Еженедельная поддерживающая доза} = \text{предыдущая доза} - 14 \cdot X + 14 \cdot Y$$

где:

X = 0, если FG составляет > 71;

X = 1, если FG составляет 55-70; или

X = 2, если FG составляет < 54; и

20 где:

Y = 0, если FG составляет  $\leq 100$ ;

Y = 1, если FG составляет 101-125; или

Y = 2, если FG составляет > 125;

при условии, что Y не может составлять > 0, если у субъекта регистрировали любое  
25 показание SMBG < 70 мг/дл в любое время на предшествующей неделе.

В других вариантах реализации целевой FG составляет 120 мг/дл, и критерии корректировки дозы представлены ниже в таблице 14:

Критерии, применяемые для определения дозы	Критерии корректировки дозы
< 70 мг/дл	-2 мг
от 71 до 99 мг/дл	-1,4 мг
от 100 до 119 мг/дл	0 мг
от 120 до 139 мг/дл	0 мг
от 140 до 180 мг/дл	+1,4 мг
> 180 мг/дл	+2 мг
Количество эпизодов гипогликемии, вызывающих снижение дозы	1
Доза снижена на	-1,4 мг
Интервал корректировки дозы	14 дней

Таблица 14.

В других вариантах реализации целевой FG составляет 140 мг/дл, и критерии корректировки дозы представлены ниже в таблице 15:

Критерии, применяемые для определения дозы	Критерии корректировки дозы для целевого FG 140 мг/дл
< 70 мг/дл	-2 мг
от 71 до 99 мг/дл	-1,4 мг
от 100 до 119 мг/дл	0 мг
от 120 до 139 мг/дл	+1 мг
от 140 до 180 мг/дл	+1,4 мг
> 180 мг/дл	+3 мг
Количество эпизодов гипогликемии, вызывающих снижение дозы	1
Доза снижена на	-1,4 мг
Интервал корректировки дозы	30 дней

Таблица 15.

5 В некоторых вариантах реализации при определении еженедельных поддерживающих доз также можно учитывать количество предыдущих доз агониста инсулинового рецептора, которые вводили пациенту. Хотя сложность таких режимов может различаться, в целом, величина рекомендуемой корректировки дозы относительно больше для первой еженедельной поддерживающей дозы, вводимой пациенту с  
10 определенными характеристиками, по сравнению со второй или последующими еженедельными поддерживающими дозами.



В некоторых вариантах реализации корректировку еженедельных поддерживающих доз можно определять в соответствии с руководством, представленным ниже в таблице 16:

Медиана значения FG за 3 дня (мг/дл)	Корректировка дозы на основе дозы инсулина в предыдущие недели (единицы)		
	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4 и последующие
≤ 80	-70	-70	-14
81-100	-42	-28	Без изменений
101-140	Без изменений	Без изменений	14
141-180	120	70	28
> 180	210	120	42

Таблица 16.

В дополнение к руководству, представленному в таблице 16, снижение дозы осуществляют в зависимости от возникновения любого из следующих случаев гипогликемии: множественные зарегистрированные эпизоды гипогликемии с SMBG < 70 мг/дл; тяжелая гипогликемия (требующая посторонней помощи) и/или подтвержденная гипогликемия ≤ 54 мг/дл на предшествующей неделе. Кроме того, дозу не следует повышать, если документировали любое значение SMBG < 70 мг/дл в любое время на предшествующей неделе.

В некоторых вариантах реализации руководства по корректировке еженедельных поддерживающих доз, представленные выше в таблице 16, выражены в виде следующего уравнения:

$$\text{Еженедельная поддерживающая доза} = \text{предыдущая доза} - 14 \cdot X + 14 \cdot Y$$

где:

X = 0, если: FG субъекта составляет ≥ 101; или субъекту вводили по меньшей мере 3 предыдущие дозы, и его FG составляет 81-100;

X = 1, если FG субъекта составляет ≤ 80, и субъекту вводили по меньшей мере 3 предыдущие дозы;

X = 2, если FG субъекта составляет 81-100, и субъекту вводили две предыдущие дозы;

X = 3, если FG субъекта составляет 81-100, и субъекту вводили одну предыдущую дозу; или

X = 5, если медиана FG субъекта составляет ≤ 80, и субъекту вводили одну предыдущую дозу; и

где:

$Y = 0$ , если: FG субъекта составляет  $\leq 100$ ; или FG субъекта составляет 81-100, и субъекту вводили по меньшей мере 3 предыдущие дозы;

$Y = 1$ , если FG субъекта составляет 101-140, и субъекту вводили по меньшей мере 3 предыдущие дозы;

5  $Y = 2$ , если FG субъекта составляет 141-180, и субъекту вводили по меньшей мере 3 предыдущие дозы;

$Y = 3$ , если FG субъекта составляет  $> 180$  мг/дл, и субъекту вводили по меньшей мере 3 предыдущие дозы;

$Y = 5$ , если FG субъекта составляет 141-180, и субъекту вводили 2 предыдущие дозы;

10  $Y = 8,57$ , если: FG субъекта составляет 141-180, и субъекту вводили 1 предыдущую дозу; или FG субъекта составляет  $> 180$ , и субъекту вводили 2 предыдущие дозы; или

$Y = 15$ , если FG субъекта составляет  $> 180$ , и субъекту вводили 1 предыдущую дозу; при условии, что  $Y$  не может составлять  $> 0$ , если у субъекта регистрировали любое показание SMBG  $< 70$  мг/дл в любое время на предшествующей неделе.

В некоторых вариантах реализации корректировки, рекомендуемые для еженедельных поддерживающих доз, вводимых каждую неделю, можно описывать посредством добавления или вычитания данной доли или количества «единиц корректировки дозы», которые представляют собой наименьшую корректировку дозы, рекомендованную для конкретного указанного инсулина. Например, если наименьшая корректировка дозы, рекомендуемая для любого пациента, получающего лечение данным агонистом инсулинового рецептора, составляет 2 IU, повышение на 4 единицы корректировки дозы означает повышение на 8 IU. В некоторых вариантах реализации единица корректировки дозы составляет примерно 0,5-5 IU. В других вариантах реализации единица корректировки дозы составляет примерно 0,75-4 IU. В других вариантах реализации единица корректировки дозы составляет примерно 1-3 IU. В предпочтительном варианте реализации единица корректировки дозы составляет 1,75 IU. Единицы корректировки дозы также можно выражать в других единицах измерения, таких как мг.

В некоторых вариантах реализации режимы, применения и способы, описанные в настоящем документе, предназначены для достижения FG 100 мг/дл и включают 5 диапазонов, основанных на следующих характеристиках пациента: (1)  $<$  примерно 80 мг/дл; (2) от примерно 80 до примерно 100 мг/дл; (3) от примерно 101 до примерно 140 мг/дл; (4) от примерно 141 до примерно 180 мг/дл и (5)  $>$  примерно 180 мг/дл. Для пациентов из первого диапазона, которые перешли с ежедневного базального инсулина, рекомендуемая корректировка дозы представляет собой снижение каждой из первой, второй и третьей (или

любой последующей) еженедельных поддерживающих доз, но величина, на которую снижают дозу, меньше для второй и третьей (или любой последующей) еженедельных поддерживающих доз на 30% и 50%, соответственно, по сравнению с величиной, на которую снижают первую еженедельную поддерживающую дозу. Для пациентов второго

5 диапазона, которые перешли с ежедневного базального инсулина, рекомендуемая корректировка дозы представляет собой снижение первой и второй еженедельных поддерживающих доз, при этом величина, на которую снижают дозу, меньше для второй еженедельной поддерживающей дозы на 50% по сравнению с величиной, на которую снижают первую еженедельную поддерживающую дозу, и не рекомендуется корректировка

10 третьей (или любой последующей) еженедельной поддерживающей дозы. Для пациентов третьего диапазона, которые перешли с ежедневного базального инсулина, не рекомендуется корректировка первой и второй еженедельных поддерживающих доз, и рекомендуется корректировка в сторону повышения третьей (или любой последующей) еженедельной поддерживающей дозы. Для пациентов четвертого диапазона, которые

15 перешли с ежедневного базального инсулина, рекомендуемая корректировка дозы представляет собой повышение первой, второй и третьей (или любой последующей) еженедельных поддерживающих доз, но при этом величина повышения второй и третьей (или любой последующей) еженедельных поддерживающих доз меньше на 50% по сравнению с величиной повышения первой еженедельной поддерживающей дозы. Наконец,

20 для пациентов пятого диапазона рекомендуемые корректировки дозы представляют собой повышение первой, второй и третьей (или любой последующей) еженедельных поддерживающих доз, но при этом величина повышения второй и третьей (или любой последующей) еженедельных поддерживающих доз меньше на 50% и 75%, соответственно, по сравнению с величиной повышения первой еженедельной поддерживающей дозы.

25 Например, для пациентов, которые перешли с ежедневного базального инсулина на ВІІ, рекомендуемые корректировки дозы в некоторых вариантах реализации представлены ниже в таблице 17:

Медиана уровня глюкозы натощак (мг/дл) <sup>a</sup>	Медиана уровня глюкозы натощак (ммоль/л)	Неделя 1 (посещение 4) (2 <sup>ая</sup> доза)	Неделя 2 (посещение 5) (3 <sup>ья</sup> доза)	Неделя 3 (посещение 6) и все последующие недели
< 80 мг/дл, или любая ночная гипогликемия, или множественные ( $\geq 3$ ) эпизоды гипогликемии	< 4,4 ммоль/л, или любая ночная гипогликемия, или множественные ( $\geq 3$ ) эпизоды гипогликемии	D – 2 мг	D – 1,4 мг	D – 1 мг
80-100 мг/дл	4,4-5,5	D – 1,5 мг	D – 1 мг	D
101-140 мг/дл	5,6-7,7	D	D	D + 0,5 мг
141-180 мг/дл	7,8-10,0	D + 1,5 мг	D + 1 мг	D + 0,5 мг
> 180 мг/дл	> 10,0	D + 3 мг	D + 1,5 мг	D + 1 мг

Таблица 17. D = предыдущая доза.

В некоторых вариантах реализации при определении корректировок еженедельных поддерживающих доз для пациентов, ранее не получавших инсулин, с целевым значением 5 FG 100 мг/дл следуют тем же общим принципам, которые описаны выше, но с некоторыми отличиями в конкретном применении указанных принципов, такими как отличающиеся величины корректировок и различия в рекомендуемых корректировках, в ряде случаев, в зависимости от размера предыдущей дозы. В некоторых вариантах реализации рекомендуемые корректировки дозы для пациентов, ранее не получавших инсулин, 10 которые начинают получать лечение базальным инсулином при помощи BIF, представлены ниже в таблице 18:

Медиана FG (мг/дл)	Медиана FG (ммоль/л)	Неделя 1 (посещение 4) (2 <sup>ая</sup> доза)	Неделя 2 (посещение 5) (3 <sup>ья</sup> доза)	Последующая неделя	
				Доза ≤ 5 мг	Доза > 5 мг
< 80 мг/дл, или любая ночная гипогликемия, или множественные эпизоды гипогликемии	< 4,4 ммоль/л, или любая ночная гипогликемия, или множественные эпизоды гипогликемии	D – 2 мг	D – 2 мг	D – 2 мг	D – 3 мг
80-100 мг/дл	4,4-5,5	D – 1,5 мг	D – 1 мг	Без изменений	Без изменений
101-140 мг/дл	5,6-7,7	Без изменений	Без изменений	D + 0,5 мг	D + 1 мг
141-180 мг/дл	7,8-10,0	D + 4 мг	D + 2 мг	D + 1 мг	D + 1,5 мг
> 180 мг/дл	> 10,0	D + 7 мг	D + 4 мг	D + 1,5 мг	D + 2 мг

Таблица 18. D = предыдущая доза.

В некоторых вариантах реализации после осуществления корректировки дозы, определенной в соответствии с описанными выше критериями, в течение определенного количества недель, пациенты достигают контроля уровня глюкозы в сыворотке, при котором корректировка дозы может требоваться реже, чем один раз в неделю. Например, в некоторых вариантах реализации пациент применяет критерии, описанные выше, для определения корректировки дозы один раз в неделю в течение первых 8, 9, 10, 11 или 12 недель лечения, а затем определяет необходимость корректировки только каждые 2, 3 или 4 недели. В некоторых предпочтительных вариантах реализации пациент применяет критерии, описанные выше, для определения корректировки дозы один раз в неделю в течение первых 12 недель лечения, а затем определяет необходимость корректировки только каждые 4 недели. Тем не менее, даже в указанных вариантах реализации случаи гипогликемии могут препятствовать повышению дозы или приводить к снижению дозы в соответствии с критериями, описанными выше.

Хотя некоторые из представленных выше вариантов реализации описаны для применения на конкретных популяциях пациентов, определяемых определенными критериями, такими как наличие у пациента СД1 или СД2, исходный FG пациента, получал ли пациент лечение ежедневным базальным инсулином, текущая доза базального инсулина для пациента, и получал ли пациент лечение при помощи MDI, применение таких вариантов реализации не обязательно должно являться взаимоисключающим для указанной популяции. Таким образом, в некоторых случаях аспекты руководств, описанных выше для

одной популяции, можно применять соответствующим образом для определения доз и корректировок доз также и для других популяций.

В некоторых вариантах реализации дозы, описанные в настоящем документе, вводят при помощи многоразового шприца-ручки или одноразового шприца-ручки.

5 Другие определения.

При применении в настоящем документе термины «приблизительно» и «примерно» относятся к приемлемой степени погрешности для указанного количества с учетом характера или точности измерений. Например, степень погрешности можно указывать количеством значащих цифр при измерении, как это понимают в данной области техники, и она включает, но не ограничивается им, отклонение +/- 1 в наиболее точной значащей цифре, указанной для количества. Типичные примеры степеней погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений. Численные количества, приводимые в настоящем документе, являются приблизительными, если не указано иное, что означает, что термин «примерно» подразумевают, если он не указан явно.

При применении в настоящем документе термин «доза» или «дозы» относится к количеству агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, которое вводят индивидууму в дискретном количестве в конкретный момент времени. При применении в связи с терминами «доза», «дозирование», «дозы» и т.п. термин «корректировка» относится к величине любого снижения или повышения дозы, введенной на предшествующей неделе. При применении в связи с терминами «доза», «дозирование», «дозы» и т.п. термин «режим» относится к набору руководств для определения и введения одной или более доз и/или их корректировок.

При применении в настоящем документе термин «исходный» относится к характеристикам пациента до начала лечения агонистом инсулинового рецептора, подходящим для дозирования один раз в неделю. Например, исходный FG пациента представляет собой его или ее FG до введения начальной дозы агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю.

При применении в настоящем документе термины «глюкоза натощак», «FG», «глюкоза в крови натощак», «FBG», «глюкоза в плазме натощак» или «FPG» относятся к уровню глюкозы в плазме, определяемому из взятого образца крови или получаемому при помощи непрерывного измерения уровня глюкозы (CGM) после голодания пациента в течение ночи. При применении в контексте определения вводимой пациенту дозы агониста инсулинового рецептора, подходящего для введения один раз в неделю, если иное не

указано в настоящем документе, FG пациента определяют как медиану FG за несколько дней, обычно по меньшей мере за 3 дня, но не более 7 дней.

При применении в настоящем документе термины «лечение», «лечить», «излечение» и т.п. включают замедление или ослабление прогрессирования заболевания или расстройства. Указанные термины также включают облегчение, улучшение, ослабление, устранение или снижение одного или более симптомов расстройства или состояния, даже если расстройство или состояние фактически не устраняется, и даже если прогрессирование расстройства или состояния само по себе не замедляется или не обращается вспять.

Лечение при помощи «MDI» относится к лечению при помощи инъекций базального инсулина в сочетании с болюсным или прандиальным инсулином. Болюсные или прандиальные инсулины являются более короткодействующими, и их обычно вводят при приеме пищи. Примеры болюсных или прандиальных инсулинов, применяемых в таких режимах, включают инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин глулизин и обычный инсулин.

«Субъект» относится к млекопитающему, предпочтительно человеку, с заболеванием, расстройством или состоянием, при котором является полезным лечение агонистом инсулинового рецептора, подходящим для дозирования один раз в неделю.

«Гликемический контроль» относится к уровням сахара в крови субъекта, измеряемым, например, по уровням глюкозы в крови и/или уровням HbA1c; «обеспечение» гликемического контроля относится к поддержанию или улучшению гликемического контроля; «поддержание» гликемического контроля относится к поддержанию времени, в течение которого уровни глюкозы в крови находятся в пределах целевого диапазона, и/или поддержанию или снижению уровня HbA1c; «улучшение» гликемического контроля относится к увеличению времени, в течение которого уровни глюкозы в крови находятся в пределах целевого диапазона, и/или снижению уровня HbA1c; и «требуется дополнительный» гликемический контроль относится к необходимости увеличения времени, в течение которого уровни глюкозы в крови находятся в целевом диапазоне, и/или снижения уровня HbA1c.

«HbA1c» относится к уровням гликированного гемоглобина, которые развиваются, когда гемоглобин соединяется с глюкозой в крови. Уровни HbA1c являются широко применяемым показателем гликемического контроля у пациентов с диабетом.

«Гипогликемия» относится к низкому уровню сахара в крови, а «эпизод» гипогликемии относится к случаю низкого уровня сахара в крови, наблюдаемому, например, при тесте на глюкозу в плазме или при показаниях персонального глюкометра (BGM) или устройства CGM, во многих случаях менее 70 мг/дл.

Эпизод «тяжелой» гипогликемии представляет собой тяжелое событие, характеризующееся изменением ментального и/или физического состояния, требующее посторонней помощи для лечения гипогликемии. Например, субъект с измененным ментальным статусом, который не в состоянии помочь себе самостоятельно, или находился в полусознательном или бессознательном состоянии, или находился в коме с судорогами или без них, и нуждался в помощи другого человека для активного введения углеводов, глюкагона или осуществления других реанимационных действий. Измерения уровня глюкозы могут быть недоступны во время такого события, и неврологическое восстановление, связанное с восстановлением концентрации глюкозы до нормы, считают достаточным доказательством того, что событие было вызвано низкой концентрацией глюкозы.

Способы лечения и применения, описанные в настоящем документе, можно осуществлять в виде одновременной или последовательной комбинации с другими видами лечения СД2, включая пероральные лекарственные средства для лечения СД2, такие как метформин, и/или другие инъекционные лекарственные средства, включая быстродействующие или базальные инсулины или агонисты рецептора GLP-1.

Некоторые неограничивающие варианты реализации объекта изобретения, описанного в настоящем документе, представляют собой следующие:

Вариант реализации 1. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта с диабетом, включающий:

- a) определение первой дозы агониста инсулинового рецептора длительного действия, подходящего для дозирования один раз в неделю, для введения субъекту;
- b) введение субъекту первой дозы агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю;
- c) измерение уровня глюкозы натощак (FG) у субъекта;
- d) подсчет частоты и тяжести гипогликемии у субъекта;
- e) определение второй дозы агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, для введения субъекту на основе FG субъекта, определенного на стадии c), и частоты и тяжести гипогликемии, определенных на стадии d); и
- f) введение второй дозы агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю.

Вариант реализации 2. Способ согласно варианту реализации 1, отличающийся тем, что указанная первая доза представляет собой нагрузочную дозу.



Вариант реализации 3. Способ улучшения гликемического контроля у субъекта с диабетом, включающий: введение субъекту однократной нагрузочной дозы агониста инсулинового рецептора длительного действия, подходящего для дозирования один раз в неделю; и введение субъекту еженедельной поддерживающей дозы агониста инсулинового рецептора, подходящего для введения один раз в неделю.

Вариант реализации 4. Способ согласно любому из вариантов реализации 2 или 3, отличающийся тем, что указанную нагрузочную дозу определяют путем: определения ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы для субъекта; и умножения ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы для субъекта на 3.

Способ согласно любому из вариантов реализации 1-4, отличающийся тем, что указанный агонист инсулинового рецептора длительного действия представляет собой VIF.

Вариант реализации 5. Способ согласно любому из вариантов реализации 2-3, отличающийся тем, что указанный субъект переходит с лечения ежедневным базальным инсулином на лечение агонистом инсулинового рецептора длительного действия, подходящим для дозирования один раз в неделю, и отличающийся тем, что указанную ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу определяют путем: определения текущей ежедневной дозы ежедневного базального инсулина для субъекта; и умножения текущей ежедневной дозы ежедневного базального инсулина для субъекта на 7.

Вариант реализации 6. Способ согласно варианту реализации 1, отличающийся тем, что указанный субъект переходит с ежедневного базального инсулина на агониста инсулинового рецептора, подходящего для дозирования один раз в неделю, и отличающийся тем, что указанную первую дозу определяют путем умножения недельного эквивалента предшествующей ежедневной дозы инсулина для субъекта на 3.

Вариант реализации 7. Способ согласно варианту реализации 3, отличающийся тем, что указанный субъект, ранее не получал инсулин, и отличающийся тем, что указанная нагрузочная доза составляет от примерно 3 мг до примерно 16,5 мг.

Вариант реализации 8. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-4, отличающийся тем, что указанная нагрузочная доза выбрана из группы, состоящей из 3 мг, 4,5 мг, 6 мг, 7,5 мг, 9 мг, 10,5 мг, 12 мг, 13,5 мг, 15 мг и 16,5 мг.

Вариант реализации 9. Способ согласно любому из вариантов реализации 4-5, отличающийся тем, что указанную нагрузочную дозу определяют при помощи процесса, включающего:

- a) определение FG и массы тела (MT) субъекта;
- b) расчет нагрузочной дозы в соответствии со следующим уравнением:

$$\text{нагрузочная доза} = 3 + (3 * X) + (1,5 * Y)$$

где:

X равняется 0, если FG субъекта составляет  $\leq 140$ ;

X равняется 1, если FG субъекта составляет 141-180;

X равняется 2, если FG субъекта составляет 181-200; или

5 X равняется 3, если FG субъекта составляет  $> 200$ ;

и где:

Y равняется 0, если МТ субъекта составляет  $\leq 80$  кг;

Y равняется 1, если МТ субъекта составляет 80,1-100 кг;

Y равняется 2, если МТ субъекта составляет 100,1-120 кг; или

10 Вариант реализации 10. Y равняется 3, если МТ субъекта составляет  $\geq 120,1$  кг.

Вариант реализации 11. Способ согласно варианту реализации 2, отличающийся

тем, что указанный агонист инсулинового рецептора длительного действия, подходящий для дозирования один раз в неделю, представляет собой ВIF, и отличающийся тем, что указанную ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу определяют путем:

15 а) определения FG субъекта и предшествующей ежедневной дозы базального инсулина в единицах;

б) деления определенной предшествующей ежедневной дозы базального инсулина для субъекта на 5 U/мг с получением эквивалентной дозы базального инсулина ВIF;

20 в) расчета ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы в соответствии со следующим уравнением:

ожидаемая еженедельная поддерживающая доза = эквивалентная доза базального инсулина ВIF –  $(0,25 * X) + (0,25 * Y)$

где:

X = 0, если медиана FG субъекта составляет  $\geq 80$ ;

25 X = 1, если медиана FG субъекта составляет  $< 80$ , и предшествующая ежедневная доза базального инсулина составляла  $\leq 15$  U;

X = 4, если медиана FG субъекта составляет  $< 80$ , и предшествующая ежедневная доза базального инсулина составляла 16-30 U; или

30 X = 6, если медиана FG субъекта составляет  $< 80$ , и предшествующая ежедневная доза базального инсулина составляла  $> 30$  U;

и где:

Y = 0, если медиана FG субъекта составляет  $\leq 100$ ;

Y = 1, если медиана FG субъекта составляет 101-140, и предшествующая доза базального инсулина составляла  $\leq 15$  U;

Y = 2, если медиана FG субъекта составляла 141-180 и предшествующая доза базального инсулина составляла 16-30 U, либо медиана FG субъекта составляла 101-140, и предшествующая доза базального инсулина составляла 16-30 U;

5 Y = 3, если либо медиана FG субъекта составляет 181-220, и предшествующая доза базального инсулина составляла  $\leq 15$  U, либо медиана FG субъекта составляет 101-140, и предшествующая доза базального инсулина составляла  $> 30$  U;

Y = 4, если медиана FG субъекта составляет  $> 220$ , и предшествующая доза базального инсулина составляла  $\leq 15$  U;

10 Y = 6, если либо медиана FG субъекта составляет 181-220, и предшествующая доза базального инсулина составляла 16-30 U, либо медиана FG субъекта составляет 141-180, и предшествующая доза базального инсулина составляла  $> 30$  U;

Y = 8, если либо медиана FG субъекта составляет  $> 220$ , и предшествующая доза базального инсулина составляла 16-30 U, либо медиана FG субъекта составляла 181-220, и предшествующая доза базального инсулина составляла  $> 30$  U; или

15 Y = 12, если медиана FG субъекта составляет  $> 220$ , и предшествующая доза базального инсулина составляла  $> 30$  U.

Вариант реализации 12. Способ согласно варианту реализации 3, отличающийся тем, что указанную ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу определяют путем:

20 а) определения FG субъекта и предшествующей ежедневной дозы базального инсулина в единицах;

б) деления определенной предшествующей ежедневной дозы базального инсулина для субъекта на 7 U/мг с получением эквивалентной дозы ВIF; и

с) определения необходимости корректировки дозы ВIF, при этом дозу ВIF для субъекта следует:

25 i) снизить на величину от 0,25 мг до 1,5 мг, если FG субъекта  $< 80$ ; или

ii) повысить на величину от 0,25 мг до 3 мг, если FG субъекта  $> 101$ .

Вариант реализации 13. Способ согласно варианту реализации 10, отличающийся тем, что указанный FG субъекта составляет  $< 80$  мг/дл, и отличающийся тем, что указанную величину снижения ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы ВIF  
30 определяют в соответствии со следующими критериями:

а) если предшествующая доза базального инсулина для субъекта составляет  $\leq 15$  U, то дозу снижают на 0,25 мг;

б) если предшествующая доза базального инсулина для субъекта составляет 16-30 U, то дозу снижают на 1 мг; или

с) если предшествующая доза базального инсулина для субъекта составляет  $> 30$  U, то дозу снижают на 1,5 мг.

5 Вариант реализации 14. Способ согласно варианту реализации 10, отличающийся тем, что указанный FG субъекта составляет  $> 101$ , и отличающийся тем, что указанную величину повышения ожидаемой еженедельной поддерживающей дозы ВIF определяют в соответствии со следующими критериями:

а) если предшествующая доза базального инсулина для субъекта составляет  $\leq 15$  U, то дозу повышают на величину от 0,25 мг до 1 мг;

10 б) если предшествующая доза базального инсулина для субъекта составляет 16-30 U, то дозу повышают на величину от 0,5 мг до 2 мг; или

с) если предшествующая доза базального инсулина для субъекта составляет  $> 30$  U, то дозу повышают на величину от 0,75 мг до 3 мг.

15 Вариант реализации 15. Способ согласно варианту реализации 10, отличающийся тем, что указанная предшествующая доза базального инсулина для субъекта составляет  $\leq 15$  U, и отличающийся тем, что указанную величину повышения еженедельной поддерживающей дозы ВIF определяют в соответствии со следующими критериями:

а) если FG субъекта составляет 101-140, то дозу повышают на 0,25 мг;

б) если FG субъекта составляет 141-180, то дозу повышают на 0,5 мг;

с) если FG субъекта составляет 181-220, то дозу повышают на 0,75 мг; или

20 д) если FG субъекта составляет  $> 220$ , то дозу повышают на 1 мг.

25 Вариант реализации 16. Способ согласно варианту реализации 10, отличающийся тем, что указанная предшествующая доза базального инсулина для субъекта составляет 16-30 U, и отличающийся тем, что указанную величину повышения еженедельной поддерживающей дозы ВIF определяют в соответствии со следующими критериями:

а) если FG субъекта составляет 101-140, то дозу повышают на 0,5 мг;

б) если FG субъекта составляет 141-180, то дозу повышают на 1 мг;

с) если FG субъекта составляет 181-220, то дозу повышают на 1,5 мг; или

д) если FG субъекта составляет  $> 220$ , то дозу повышают на 2 мг.

30 Вариант реализации 17. Способ согласно варианту реализации 10, отличающийся тем, что указанная предшествующая доза базального инсулина для субъекта составляет  $> 30$  U, и отличающийся тем, что указанную величину повышения еженедельной поддерживающей дозы ВIF определяют в соответствии со следующими критериями:

а) если FG субъекта составляет 101-140, то дозу повышают на 0,75 мг;

35 б) если FG субъекта составляет 141-180, то дозу повышают на 1,5 мг;

с) если FG субъекта составляет 181-220, то дозу повышают на 2 мг; и

д) если FG субъекта составляет > 220, то дозу повышают на 3 мг.

Вариант реализации 18. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-6, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2, и отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу определяют при помощи процесса, включающего:

а) подсчет частоты и времени возникновения гипогликемии в течение одной недели после введения предыдущей дозы;

б) определение FG субъекта через неделю после введения предыдущей дозы; и

с) расчет еженедельной поддерживающей дозы в соответствии со следующим

уравнением:

Еженедельная поддерживающая доза = предыдущая доза/ $X - 0,5Y + 0,25Z$ ;

где:

X равняется 3, если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу; или

X равняется 1, если предыдущая доза представляла собой еженедельную поддерживающую дозу; и

где:

Y равняется 0, если либо медиана FG субъекта составляет > 100, и субъекту вводили не более одной предыдущей еженедельной поддерживающей дозы, либо медиана FG субъекта составляет  $\geq 80$ , и субъекту вводили более одной предыдущей еженедельной поддерживающей дозы;

Y равняется 1, если медиана FG субъекта составляет 80-100, и субъекту вводили одну предыдущую еженедельную поддерживающую дозу;

Y равняется 2, если медиана FG субъекта составляет 80-100, и субъекту не вводили какие-либо предыдущие еженедельные поддерживающие дозы;

Y равняется 3, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали медиану FG < 80, любой эпизод ночной гипогликемии или множественные эпизоды гипогликемии и либо субъекту вводили не более одной предыдущей еженедельной поддерживающей дозы, либо субъекту вводили более одной предыдущей еженедельной поддерживающей дозы, и предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла < 5 мг; или

Y равняется 4, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали медиану FG < 80, любой эпизод ночной гипогликемии или множественные эпизоды гипогликемии; и субъекту вводили более одной предыдущей еженедельной поддерживающей дозы, и предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла > 5 мг;

и где:

Z равняется 0, если либо медиана FG субъекта составляет  $< 100$  мг/дл, либо медиана FG составляет 101-140 мг/дл, и субъект получал не более одной предыдущей еженедельной поддерживающей дозы;

5 Z равняется 1, если медиана FG субъекта составляет 101-140, и субъекту вводили более 1 предыдущей еженедельной поддерживающей дозы, и предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\leq 5$  мг;

10 Z равняется 2, если субъекту вводили более 1 предыдущей еженедельной поддерживающей дозы, и либо медиана FG субъекта составляет 101-140, и предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $> 5$  мг, либо медиана FG субъекта составляет 141-180, и предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\leq 5$  мг;

Z равняется 3, если медиана FG субъекта составляет  $> 180$ , и субъекту вводили более 1 предыдущей еженедельной поддерживающей дозы, и предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\leq 5$  мг;

15 Z равняется 4, если медиана FG субъекта составляет 141-180, и субъекту вводили более 1 предыдущей еженедельной поддерживающей дозы, и предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 5$  мг;

20 Z равняется 6, если субъекту либо вводили одну предыдущую еженедельную поддерживающую дозу, и FG составляет 141-180, либо субъекту вводили более одной предыдущей еженедельной поддерживающей дозы, FG составляет  $> 180$ , и предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $> 5$  мг;

Z равняется 12, если субъекту либо не вводили какие-либо предыдущие еженедельные поддерживающие дозы, и FG составляет 141-180, либо вводили одну предыдущую еженедельную поддерживающую дозу, и FG составляет  $> 180$ ; или

25 Z равняется 20, если субъекту не вводили какие-либо предыдущие еженедельные поддерживающие дозы, и FG составляет  $> 180$ .

Вариант реализации 19. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-6, отличающийся тем, что указанную первую еженедельную поддерживающую дозу для субъекта определяют при помощи процесса, включающего:

- 30
- a) подсчет частоты и времени возникновения гипогликемии в течение одной недели после введения нагрузочной дозы;
  - b) определение FG субъекта через неделю после введения нагрузочной дозы;
  - c) деление нагрузочной дозы на 3; и

d) определение необходимости корректировки дозы, полученной на стадии с), для получения еженедельной поддерживающей дозы в соответствии со следующими критериями:

5 i) дозу снижают на 1,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали одно или более из следующих событий: медиана FG составляла < 80 мг/дл, эпизод ночной гипогликемии или множественные эпизоды гипогликемии;

ii) дозу снижают на 1 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 80-100 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;

10 iii) дозу не изменяют, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 101-140 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;

15 iv) дозу повышают на 3 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 141-180 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии; и

v) дозу повышают на 5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла > 180 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии.

20 Вариант реализации 20. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-7, дополнительно включающий:

a) определение второй еженедельной поддерживающей дозы агониста инсулинового рецептора для введения субъекту; и

25 b) введение субъекту второй еженедельной поддерживающей дозы агониста инсулинового рецептора через одну неделю после введения субъекту первой еженедельной поддерживающей дозы.

Вариант реализации 21. Способ согласно варианту реализации 19, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2, и отличающийся тем, что указанную вторую еженедельную поддерживающую дозу определяют при помощи процесса, включающего:

30 a) подсчет частоты и времени возникновения гипогликемии в течение одной недели после введения первой еженедельной поддерживающей дозы;

b) определение FG субъекта через неделю после введения первой еженедельной поддерживающей дозы; и

с) определение необходимости корректировки первой еженедельной поддерживающей дозы для получения второй еженедельной поддерживающей дозы в соответствии со следующими критериями:

5           i) дозу снижают на 1,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали одно или более из следующих событий: медиана FG составляла < 80 мг/дл, эпизод ночной гипогликемии или множественные эпизоды гипогликемии;

          ii) дозу снижают на 0,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 80-100 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;

10          iii) дозу не изменяют, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 101-140 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;

          iv) дозу повышают на 1,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 141-180 мг/дл, не более 15 одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии; и

          v) дозу повышают на 3 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла > 180 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии.

20          Вариант реализации 22.   Способ согласно любому из вариантов реализации 19-20, дополнительно включающий:

          a) определение третьей еженедельной поддерживающей дозы агониста инсулинового рецептора для введения субъекту; и

          b) введение субъекту третьей еженедельной поддерживающей дозы агониста инсулинового рецептора через одну неделю после введения субъекту второй еженедельной 25 поддерживающей дозы.

          Вариант реализации 23.   Способ согласно варианту реализации 21, отличающийся тем, что указанную третью еженедельную поддерживающую дозу определяют при помощи процесса, включающего:

30          a) подсчет частоты и времени возникновения гипогликемии в течение одной недели после введения второй еженедельной поддерживающей дозы;

          b) определение FG субъекта через неделю после введения второй еженедельной поддерживающей дозы;

          c) определение необходимости корректировки второй еженедельной поддерживающей дозы для получения третьей еженедельной поддерживающей дозы в 35 соответствии со следующими критериями:



- i) если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\leq 5$  мг:
- a. дозу снижают на 1,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали одно или более из следующих событий: медиана FG составляла  $< 80$  мг/дл, эпизод ночной гипогликемии или множественные эпизоды гипогликемии;
  - 5 b. дозу не изменяют, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 80-100 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;
  - 10 c. дозу повышают на 0,25 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 101-140 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;
  - d. дозу повышают на 0,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 141-180 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии; или
  - 15 e. дозу повышают на 0,75 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла  $> 180$  мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии.
- ii) если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $> 5$  мг:
- a. дозу снижают на 2 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали одно или более из следующих событий: медиана FG составляла  $< 80$  мг/дл, эпизод ночной гипогликемии или множественные эпизоды гипогликемии;
  - 20 b. дозу не изменяют, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 80-100 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;
  - c. дозу повышают на 0,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 101-140 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;
  - 25 d. дозу повышают на 1 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 141-180 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии; или
  - 30 e. дозу повышают на 1,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла  $> 180$  мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии.

Вариант реализации 24. Способ согласно любому из вариантов реализации 21 или 22, дополнительно включающий введение одной или более последующих еженедельных поддерживающих доз, отличающийся тем, что указанную последующую

35

еженедельную поддерживающую дозу определяют в соответствии с критериями, представленными в пунктах i) и ii) варианта реализации 22.

Вариант реализации 25. Способ согласно любому из вариантов реализации 3 или 6-8, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу определяют при помощи процесса, включающего:

а) подсчет частоты и времени возникновения гипогликемии в течение одной недели после введения предыдущей дозы;

б) определение FG субъекта через неделю после введения предыдущей дозы; и

в) расчет еженедельной поддерживающей дозы в соответствии со следующим

уравнением:

Еженедельная поддерживающая доза = предыдущая доза/ $X - 0,5*Y + 0,25*Z$ ;

где:

X равняется 3, если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу; или

X равняется 1, если предыдущая доза представляла собой еженедельную поддерживающую дозу;

где:

Y равняется 0, если медиана FG субъекта составляет  $\geq 80$ ;

Y равняется 1, если либо медиана FG субъекта составляет 80-100 мг/дл, и субъекту вводили одну предыдущую еженедельную поддерживающую дозу, либо субъект получал по меньшей мере две предыдущие еженедельные поддерживающие дозы, и, начиная с предыдущей еженедельной поддерживающей дозы, у субъекта наблюдают любое событие из медианы FG, составляющей  $< 80$ , любого эпизода ночной гипогликемии или множественных эпизодов гипогликемии;

Y равняется 2, если либо медиана FG субъекта составляет 80-100 мг/дл, и субъект не получал какие-либо предыдущие еженедельные поддерживающие дозы, либо субъект получал одну предыдущую еженедельную поддерживающую дозу, и, начиная с предыдущей еженедельной поддерживающей дозы, у субъекта наблюдают любое событие из медианы FG, составляющей  $< 80$ , любого эпизода ночной гипогликемии или множественных эпизодов гипогликемии; или

Y равняется 3, если субъект не получал какие-либо предыдущие еженедельные поддерживающие дозы, и, начиная с предыдущей еженедельной поддерживающей дозы, у субъекта наблюдают любое событие из медианы FG, составляющей  $< 80$ , любого эпизода ночной гипогликемии или множественных эпизодов гипогликемии;

и где:

Z равняется 0, если либо медиана FG субъекта составляет  $\leq 100$  мг/дл, либо медиана FG составляет 101-140, и субъект получал не более одной предыдущей еженедельной поддерживающей дозы;

5 Z равняется 1, если медиана FG субъекта составляет 101-180 мг/дл, и субъект получал по меньшей мере две предыдущие еженедельные поддерживающие дозы,

Z равняется 2, если медиана FG субъекта составляет 141-180 мг/дл, и субъект получал одну предыдущую еженедельную поддерживающую дозу, или медиана FG составляет  $> 180$  мг/дл, и субъект получал по меньшей мере две предыдущие еженедельные поддерживающие дозы;

10 Z равняется 4, если либо медиана FG субъекта составляет 141-180 мг/дл, и субъект не получал какие-либо предыдущие еженедельные поддерживающие дозы, либо медиана FG составляет  $> 180$ , и субъект получал одну предыдущую еженедельную поддерживающую дозу; или

15 Z равняется 8, если медиана FG субъекта составляет  $> 180$ , и субъект не получал какие-либо предыдущие еженедельные поддерживающие дозы.

Вариант реализации 26. Способ согласно любому из вариантов реализации 3 или 6-8, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и отличающийся тем, что указанную первую еженедельную поддерживающую дозу определяют при помощи процесса, включающего:

20 а) подсчет частоты и времени возникновения гипогликемии в течение одной недели после введения нагрузочной дозы;

б) определение FG субъекта через неделю после введения нагрузочной дозы;

25 в) определение необходимости корректировки дозы, полученной на стадии с), для получения первой еженедельной поддерживающей дозы в соответствии со следующими критериями:

i) дозу снижают на 1,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали одно или более из следующих событий: медиана FG составляла  $< 80$  мг/дл, эпизод ночной гипогликемии или множественные эпизоды гипогликемии;

30 ii) дозу снижают на 1 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 80-100 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;

iii) дозу не изменяют, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 101-140 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;

iv) дозу повышают на 3 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 141-180 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии; или

5 v) дозу повышают на 5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла > 180 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии.

Вариант реализации 27. Способ согласно любому из вариантов реализации 3, 6-8 или 25, дополнительно включающий:

10 a) определение второй еженедельной поддерживающей дозы агониста инсулинового рецептора для введения субъекту; и

b) введение субъекту второй еженедельной поддерживающей дозы агониста инсулинового рецептора через одну неделю после введения субъекту первой еженедельной поддерживающей дозы.

15 Вариант реализации 28. Способ согласно варианту реализации 26, отличающийся тем, что указанную вторую еженедельную поддерживающую дозу определяют при помощи процесса, включающего:

a) подсчет частоты и времени возникновения гипогликемии в течение одной недели после введения первой еженедельной поддерживающей дозы;

20 b) определение FG субъекта через неделю после введения первой еженедельной поддерживающей дозы; и

c) определение необходимости корректировки первой еженедельной поддерживающей дозы для получения второй еженедельной поддерживающей дозы в соответствии со следующими критериями:

25 i) дозу снижают на 1,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали одно или более из следующих событий: медиана FG составляла < 80 мг/дл, эпизод ночной гипогликемии или множественные эпизоды гипогликемии;

ii) дозу снижают на 0,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 80-100 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;

30 iii) дозу не изменяют, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 101-140 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;

35 iv) дозу повышают на 1,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 141-180 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии; или

v) дозу повышают на 3 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла  $> 180$  мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии.

5 Вариант реализации 29. Способ согласно любому из вариантов реализации 26 или 27, дополнительно включающий:

a) определение третьей еженедельной поддерживающей дозы агониста инсулинового рецептора для введения субъекту; и

10 b) введение субъекту третьей еженедельной поддерживающей дозы агониста инсулинового рецептора через одну неделю после введения субъекту второй еженедельной поддерживающей дозы.

Вариант реализации 30. Способ согласно варианту реализации 18, отличающийся тем, что указанную третью еженедельную поддерживающую дозу определяют при помощи процесса, включающего:

15 a) подсчет частоты и времени возникновения гипогликемии в течение одной недели после введения второй еженедельной поддерживающей дозы;

b) определение FG субъекта через неделю после введения второй еженедельной поддерживающей дозы;

20 c) определение необходимости корректировки второй еженедельной поддерживающей дозы для получения третьей еженедельной поддерживающей дозы в соответствии со следующими критериями:

i) если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\leq 5$  мг:

25 a. дозу снижают на 1,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали одно или более из следующих событий: медиана FG составляла  $< 80$  мг/дл, эпизод ночной гипогликемии или множественные эпизоды гипогликемии;

b. дозу не изменяют, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 80-100 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;

30 c. дозу повышают на 0,25 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 101-140 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;

d. дозу повышают на 0,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 141-180 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии; или

е. дозу повышают на 0,75 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла  $> 180$  мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии.

ii) если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $> 5$  мг:

5 а. дозу снижают на 2 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали одно или более из следующих событий: медиана FG составляла  $< 80$  мг/дл, эпизод ночной гипогликемии или множественные эпизоды гипогликемии;

10 б. дозу не изменяют, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 80-100 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;

с. дозу повышают на 0,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 101-140 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии;

15 д. дозу повышают на 1 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла 141-180 мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии; или

е. дозу повышают на 1,5 мг, если в течение предшествующей недели у субъекта наблюдали каждое из следующих событий: медиана FG составляла  $> 180$  мг/дл, не более одного эпизода гипогликемии и отсутствие эпизодов ночной гипогликемии.

20 Вариант реализации 31. Способ согласно любому из вариантов реализации 28 или 29, дополнительно включающий введение одной или более последующих еженедельных поддерживающих доз, отличающийся тем, что указанную последующую еженедельную поддерживающую дозу определяют в соответствии с критериями, представленными в пунктах i) и ii) варианта реализации 29.

25 Вариант реализации 32. Способ согласно любому из вариантов реализации 2-3, отличающийся тем, что указанную нагрузочную дозу определяют при помощи процесса, включающего:

а) определение FG и МТ субъекта; и

30 б) использование FG и МТ субъекта для определения нагрузочной дозы в соответствии со следующими критериями:

i) нагрузочная доза = 120 I.U., если МТ субъекта составляет  $\leq 80$  кг, и медиана FG составляет 100-140 мг/дл;

ii) нагрузочная доза = 200 I.U., если МТ субъекта составляет 81-100 кг, и медиана FG составляет 100-140 мг/дл;

- iii) нагрузочная доза = 240 I.U., если МТ субъекта составляет 101-120 кг, и медиана FG составляет 100-140 мг/дл;
- iv) нагрузочная доза = 250 I.U., если МТ субъекта составляет  $\leq 80$  кг, и медиана FG составляет 141-180 мг/дл;
- 5 v) нагрузочная доза = 280 I.U., если:
- a. МТ субъекта составляет  $> 120$  кг, и медиана FG составляет 100-140 мг/дл; или
- b. МТ субъекта составляет 81-100 кг, и медиана FG составляет 141-180 мг/дл;
- 10 vi) нагрузочная доза = 370 I.U., если МТ субъекта составляет  $\leq 80$  кг, и медиана FG составляет 181-220 мг/дл;
- vii) нагрузочная доза = 420 I.U., если:
- a. МТ субъекта составляет 81-100 кг, и медиана FG составляет 181-220 мг/дл; или
- 15 b. МТ субъекта составляет 101-120 кг, и медиана FG составляет 141-180 мг/дл;
- viii) нагрузочная доза = 490 I.U., если:
- a. МТ субъекта составляет  $>120$  кг, и медиана FG составляет 141-180 мг/дл; или
- 20 b. МТ субъекта составляет  $\leq 80$  кг, и медиана FG составляет  $> 200$  мг/дл;
- ix) нагрузочная доза = 560 I.U., если:
- a. МТ субъекта составляет  $\geq 101$  кг, и медиана FG составляет 181-220 мг/дл; или
- 25 b. МТ субъекта составляет 181-100 кг, и медиана FG составляет  $> 200$  мг/дл;
- x) нагрузочная доза = 630 I.U., если МТ субъекта составляет 101-120 кг, и медиана FG составляет 181-220 мг/дл; или
- xi) нагрузочная доза = 700 I.U., если МТ субъекта составляет  $>120$  кг, и медиана FG составляет  $> 220$  мг/дл.
- 30 Вариант реализации 33. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-3 или 31, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу определяют при помощи процесса, включающего:
- a) подсчет частоты и тяжести гипогликемии в течение одной недели после введения предыдущей дозы;
- 35 b) определение FG субъекта через неделю после введения предыдущей дозы; и

с) расчет еженедельной поддерживающей дозы в соответствии со следующим уравнением:

$$\text{Еженедельная поддерживающая доза} = \text{предыдущая доза} - 14 \cdot X + 14 \cdot Y$$

где:

- 5                    i)             $X = 0$ , если: FG субъекта составляет  $\geq 101$ ; или субъекту вводили по  
меньшей мере 3 предыдущие дозы, и его FG составляет 81-100;
- ii)             $X = 1$ , если FG субъекта составляет  $\leq 80$ , и субъекту вводили по  
меньшей мере 3 предыдущие дозы;
- iii)            $X = 2$ , если FG субъекта составляет 81-100, и субъекту вводили две  
10 предыдущие дозы;
- iv)            $X = 3$ , если FG субъекта составляет 81-100, и субъекту вводили одну  
предыдущую дозу; или
- v)             $X = 5$ , если медиана FG субъекта составляет  $\leq 80$ , и субъекту вводили  
одну предыдущую дозу; и
- 15                    где:
- vi)             $Y = 0$ , если либо FG субъекта составляет  $\leq 100$ ; либо FG субъекта  
составляет 81-100, и субъекту вводили по меньшей мере 3 предыдущие дозы;
- vii)            $Y = 1$ , если FG субъекта составляет 101-140, и субъекту вводили по  
меньшей мере 3 предыдущие дозы;
- 20                    viii)            $Y = 2$ , если FG субъекта составляет 141-180, и субъекту вводили по  
меньшей мере 3 предыдущие дозы;
- ix)             $Y = 3$ , если FG субъекта составляет  $>180$  мг/дл, и субъекту вводили по  
меньшей мере 3 предыдущие дозы;
- x)             $Y = 5$ , если FG субъекта составляет 141-180, и субъекту вводили 2  
25 предыдущие дозы;
- xi)             $Y = 8,57$ , если: FG субъекта составляет 141-180, и субъекту вводили 1  
предыдущую дозу; или FG субъекта составляет  $> 180$ , и субъекту вводили 2 предыдущие  
дозы; или
- xii)            $Y = 15$ , если FG субъекта составляет  $> 180$ , и субъекту вводили 1  
30 предыдущую дозу;

при условии, что:  $Y$  не может составлять  $> 0$ , если у субъекта наблюдали любое показание SMBG  $< 70$  мг/дл в любое время на предшествующей неделе; и дозу следует снизить, если у субъекта наблюдали множественные зарегистрированные эпизоды гипогликемии с FG  $< 70$  мг/дл; тяжелую гипогликемию, требующую посторонней помощи;  
35 и/или задокументированную гипогликемию  $\leq 54$  мг/дл на предшествующей неделе.



Вариант реализации 34. Способ согласно варианту реализации 1, отличающийся тем, что указанный субъект ранее не получал инсулин, и отличающийся тем, что указанная первая доза составляет примерно 70 I.U.

5 Вариант реализации 35. Способ согласно любому из вариантов реализации 1 или 33-34, отличающийся тем, что указанную вторую дозу определяют при помощи процесса, включающего:

- а) подсчет частоты и времени возникновения гипогликемии в течение одной недели после введения предыдущей дозы;
- б) определение FG субъекта через неделю после введения предыдущей дозы; и
- 10 в) расчет еженедельной поддерживающей дозы в соответствии со следующим уравнением:

$$\text{Еженедельная поддерживающая доза} = \text{предыдущая доза} - 14 \cdot X + 14 \cdot Y$$

где:

- 15 i)  $X = 0$ , если FG составляет  $> 71$ ;
- ii)  $X = 1$ , если FG составляет 55-70; или
- iii)  $X = 2$ , если FG составляет  $< 54$ ; и

где:

- 19 i)  $Y = 0$ , если FG составляет  $\leq 100$ ; и
- ii)  $Y = 1$ , если FG составляет 101-125; или
- 20 iii)  $Y = 2$ , если FG составляет  $> 125$ ; и

при условии, что  $Y$  не может составлять  $> 0$ , если у субъекта регистрировали любое показание SMBG  $< 70$  мг/дл в любое время на предшествующей неделе.

Вариант реализации 36. Способ согласно любому из вариантов реализации 1 или 33-35, дополнительно включающий введение одной или более дополнительных еженедельных поддерживающих доз, отличающийся тем, что каждую из одной или более дополнительных еженедельных поддерживающих доз определяют при помощи того же процесса, который представлен в стадиях (а)-(с) варианта реализации 35.

Вариант реализации 37. Способ обеспечения гликемического контроля у нуждающегося в этом субъекта с диабетом, включающий:

- 30 а) введение указанному субъекту начальной дозы еженедельного базального инсулина-Fc (BIF) в соответствии со следующими критериями:
  - и) начальная доза представляет собой нагрузочную дозу, если субъект:
    - а. ранее не получал инсулин;
    - б. имеет диабет 2 типа (СД2) и уровень глюкозы натощак (FG)  $> 120$  мг/дл;
    - 35 или

с. имеет диабет 1 типа (СД1);

ii) начальная доза представляет собой еженедельную поддерживающую дозу, если субъект имеет СД2, но не соответствует критериям, указанным выше в пунктах а. или б.; и

5            б) введение указанному субъекту одной или более еженедельных поддерживающих доз один раз в неделю, начиная через одну неделю после введения начальной дозы.

10            Вариант реализации 38. Способ согласно варианту реализации 37, отличающийся тем, что указанная начальная доза представляет собой нагрузочную дозу, которая в 3 раза превышает ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу.

              Вариант реализации 39. Способ согласно любому из вариантов реализации 37 или 38, отличающийся тем, что указанный субъект ранее не получал инсулин, и указанная нагрузочная доза составляет 300 U.

15            Вариант реализации 40. Способ согласно варианту реализации 38, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и  $FG > 120$  мг/дл, и отличающийся тем, что указанная ожидаемая еженедельная поддерживающая доза примерно в 7 раз превышает ежедневную дозу базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF.

20            Вариант реализации 41. Способ согласно любому из вариантов реализации 37-40, отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

              а) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:

25            i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл;

              ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;

30            iii) дозу повышают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или

              iv) дозу повышают на 40 единиц, если медиана FG субъекта составляла  $> 140$  мг/дл;

35            б) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется: либо ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, если поддерживающая доза представляет собой начальную дозу ВIF; либо предыдущей

поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

5       Вариант реализации 42.       Способ согласно любому из вариантов реализации 37-41, отличающийся тем, что до начала лечения при помощи ВIF указанный субъект получал лечение > 10 единицами базального инсулина в день.

      Вариант реализации 43.       Способ согласно любому из вариантов реализации 37-42, отличающийся тем, что до начала лечения при помощи ВIF указанный субъект получал лечение > 20 единицами базального инсулина в день.

10       Вариант реализации 44.       Способ согласно любому из вариантов реализации 37-40, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и до начала лечения при помощи ВIF имел исходный  $FG \leq 120$  мг/дл и/или получал лечение < 20 единицами базального инсулина в день, и отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

15       а) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:

      i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла < 80 мг/дл;

20       ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;

      iii) дозу повышают на 10 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или

      iv) дозу повышают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла > 140 мг/дл;

25       b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

30       Вариант реализации 45.       Способ согласно любому из вариантов реализации 37-40, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и до начала лечения при помощи ВIF получал лечение < 10 единицами базального инсулина в день, и отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

35       а) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:

i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл;

ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;

5 iii) дозу повышают на 5 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или

iv) дозу повышают на 10 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл;

10 b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

15 Вариант реализации 46. Способ согласно любому из вариантов реализации 41-45, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если на предыдущей неделе у субъекта наблюдали эпизод уровня глюкозы в крови  $< 70$  мг/дл.

Вариант реализации 47. Способ согласно любому из вариантов реализации 37-46, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу повышают на 40 единиц, если на предыдущей неделе у субъекта наблюдали любое из следующих событий:

20 a)  $\geq 3$  эпизодов уровня глюкозы в крови  $\leq 70$  мг/дл;

b)  $\geq 1$  эпизода ночного уровня глюкозы в крови  $\leq 70$  мг/дл;

c)  $\geq 1$  эпизода уровня глюкозы в крови  $\leq 54$  мг/дл; или

d) любой эпизод тяжелой гипогликемии.

25 Вариант реализации 48. Способ согласно любому из вариантов реализации 41-47, отличающийся тем, что указанный субъект не получал лечение при помощи MDI.

Вариант реализации 49. Способ согласно любому из вариантов реализации 37-40, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и получает лечение при помощи ВIF, и отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

30 a) если еженедельная поддерживающая доза представляет собой начальную дозу ВIF, еженедельная поддерживающая доза примерно в 7 раз превышает ежедневную дозу базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF;

35 b) если еженедельная поддерживающая доза не представляет собой начальную дозу ВIF, и субъект имеет либо исходный  $FG \leq 120$  мг/дл, либо ежедневную базальную дозу до начала лечения при помощи ВIF  $< 20$  единиц, еженедельная поддерживающая доза

равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии со следующими критериями:

- i) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают на 10-20 единиц;
- 5 ii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
- iii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 10 единиц;
- 10 iv) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 20 единиц;
- с) если еженедельная поддерживающая доза не представляет собой начальную дозу ВІІ, и если субъект имеет исходный  $FG > 120$  мг/дл и базальную дозу  $\geq 20$  единиц/день до начала лечения при помощи ВІІ, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии со следующими критериями:
- 15 i) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают на 20 единиц;
- ii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
- 20 iii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 20 единиц;
- iv) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 40 единиц.

Вариант реализации 50. Способ согласно любому из вариантов реализации 37  
25 или 38, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и отличающийся тем, что указанную нагрузочную дозу определяют в соответствии со следующими критериями:

- а) если исходный FG субъекта составляет  $\leq 140$  мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВІІ)  $\times 7 \times 3$ ;
- 30 б) если исходный FG субъекта составляет 140-160 мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВІІ, повышенная примерно на 10-20%)  $\times 7 \times 3$ ;
- с) если исходный FG субъекта составляет  $> 160$  мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВІІ,  
35 повышенная примерно на 20-30%)  $\times 7 \times 3$ .

Вариант реализации 51. Способ согласно любому из вариантов реализации 37-38 или 50, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и отличающийся тем, что указанную первую еженедельную поддерживающую дозу для субъекта выбирают в соответствии со следующими критериями:

- 5 а) если исходный FG субъекта составляет  $\leq 140$  мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF)  $\times 7$ ;
- б) если исходный FG субъекта составляет 140-160 мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала  
10 лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 10-20%)  $\times 7$ ;
- в) если исходный FG субъекта составляет  $> 160$  мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 20-30%)  $\times 7$ .

Вариант реализации 52. Способ согласно любому из вариантов реализации 37-38  
15 или 50-51, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и отличающийся тем, что указанные вторую и последующие еженедельные поддерживающие дозы для субъекта выбирают в соответствии со следующими критериями:

- а) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают до предыдущей более низкой дозы;
- 20 б) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
- в) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-150 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 5 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $< 100$  U; либо на 10 единиц,  
25 если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U;
- д) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 151-180 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 10 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $< 100$  U; либо на 20 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U;
- 30 е) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 180$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 20 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $< 100$  U; либо на 30 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U.

Вариант реализации 53. Способ согласно любому из вариантов реализации 49-  
35 52, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не

повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев гипогликемии, как полагают, связанных с ВІФ, а не с прандиальным инсулином субъекта.

5       Вариант реализации 54.     Способ согласно любому из вариантов реализации 49-53, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев ночной гипогликемии.

Вариант реализации 55.     Способ согласно любому из вариантов реализации 49-54, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев тяжелой гипогликемии.

10      Вариант реализации 56.     Способ согласно любому из вариантов реализации 37-55, отличающийся тем, что указанную необходимость каких-либо корректировок еженедельной поддерживающей дозы определяют: каждую неделю в течение первых 12 недель после начала лечения при помощи ВІФ; и далее каждые 4 недели.

15      Вариант реализации 57.     Способ согласно любому из вариантов реализации 37-56, отличающийся тем, что указанный способ включает улучшение гликемического контроля у пациента.

Вариант реализации 58.     ВІФ для применения для лечения диабета, отличающийся тем, что указанное лечение включает обеспечение гликемического контроля путем:

20      а)       введения указанному субъекту начальной дозы ВІФ в соответствии со следующими критериями:

    iii)     начальная доза представляет собой нагрузочную дозу, если субъект:

- a.       ранее не получал инсулин;
- b.       имеет СД2 и  $FG > 120$  мг/дл; или
- c.       имеет СД1;

25      iv)     начальная доза представляет собой еженедельную поддерживающую дозу, если субъект имеет СД2, но не соответствует критериям, указанным выше в пунктах а. или b.; и

30      b)       введения указанному субъекту одной или более еженедельных поддерживающих доз один раз в неделю, начиная через одну неделю после введения начальной дозы.

Вариант реализации 59.     ВІФ для применения в варианте реализации 58, отличающийся тем, что указанная начальная доза представляет собой нагрузочную дозу, которая в 3 раза превышает ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу.

Вариант реализации 60. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 58 или 59, отличающийся тем, что указанный субъект ранее не получал инсулин, и указанная нагрузочная доза составляет 300 U.

5 Вариант реализации 61. ВIF для применения в варианте реализации 59, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и  $FG > 120$  мг/дл, и отличающийся тем, что указанная ожидаемая еженедельная поддерживающая доза примерно в 7 раз превышает ежедневную дозу базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF.

10 Вариант реализации 62. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 58-61, отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

а) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:

15 i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл;

ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;

20 iii) дозу повышают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или

iv) дозу повышают на 40 единиц, если медиана FG субъекта составляла  $> 140$  мг/дл;

25 b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется: либо ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, если поддерживающая доза представляет собой начальную дозу ВIF; либо предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

30 Вариант реализации 63. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 58-62, отличающийся тем, что до начала лечения при помощи ВIF указанный субъект получал лечение  $> 10$  единицами базального инсулина в день.

Вариант реализации 64. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 58-63, отличающийся тем, что до начала лечения при помощи ВIF указанный субъект получал лечение  $> 20$  единицами базального инсулина в день.

35 Вариант реализации 65. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 58-62, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и до начала



лечения при помощи ВІІ имел исходный  $FG \leq 120$  мг/дл и/или получал лечение  $< 20$  единицами базального инсулина в день, и отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

5 а) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:

i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана  $FG$  субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл;

10 ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана  $FG$  субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;

iii) дозу повышают на 10 единиц, если медиана  $FG$  субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или

iv) дозу повышают на 20 единиц, если медиана  $FG$  субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл;

15 б) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

Вариант реализации 66. ВІІ для применения по любому из вариантов реализации 58-62, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и до начала  
20 лечения при помощи ВІІ получал лечение  $< 10$  единицами базального инсулина в день, и отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

а) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при  
25 необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:

i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана  $FG$  субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл;

ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана  $FG$  субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;

30 iii) дозу повышают на 5 единиц, если медиана  $FG$  субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или

iv) дозу повышают на 10 единиц, если медиана  $FG$  субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл;

b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

5 Вариант реализации 67. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 63-66, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если на предыдущей неделе у субъекта наблюдали эпизод уровня глюкозы в крови  $< 70$  мг/дл.

10 Вариант реализации 68. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 58-67, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу повышают на 40 единиц, если на предыдущей неделе у субъекта наблюдали любое из следующих событий:

- a)  $\geq 3$  эпизодов уровня глюкозы в крови  $\leq 70$  мг/дл;
- b)  $\geq 1$  эпизода ночного уровня глюкозы в крови  $\leq 70$  мг/дл;
- c)  $\geq 1$  эпизода уровня глюкозы в крови  $\leq 54$  мг/дл; или
- 15 d) любой эпизод тяжелой гипогликемии.

Вариант реализации 69. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 62-68, отличающийся тем, что указанный субъект не получал лечение при помощи MDI.

20 Вариант реализации 70. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 58-61, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и получает лечение при помощи MDI, и отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

a) если еженедельная поддерживающая доза представляет собой начальную дозу ВIF, еженедельная поддерживающая доза примерно в 7 раз превышает ежедневную дозу базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF;

b) если еженедельная поддерживающая доза не представляет собой начальную дозу ВIF, и субъект имеет либо исходный  $FG \leq 120$  мг/дл, либо ежедневную базальную дозу до начала лечения при помощи ВIF  $< 20$  единиц, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии со следующими критериями:

i) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают на 10-20 единиц;

ii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;

iii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 10 единиц;

iv) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла > 140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 20 единиц;

5        c)        если еженедельная поддерживающая доза не представляет собой начальную дозу ВІF, и если субъект имеет исходный  $FG > 120$  мг/дл и базальную дозу  $\geq 20$  единиц/день до начала лечения при помощи ВІF, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии со следующими критериями:

10            i)        если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла < 80 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают на 20 единиц;

ii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;

15            iii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 20 единиц;

iv) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла > 140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 40 единиц.

Вариант реализации 71. ВІF для применения по любому из вариантов реализации 58 или 59, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и  
20 отличающийся тем, что указанную нагрузочную дозу определяют в соответствии со следующими критериями:

a)        если исходный FG субъекта составляет  $\leq 140$  мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВІF)  $\times 7 \times 3$ ;

25            b)        если исходный FG субъекта составляет 140-160 мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВІF, повышенная примерно на 10-20%)  $\times 7 \times 3$ ;

30            c)        если исходный FG субъекта составляет > 160 мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВІF, повышенная примерно на 20-30%)  $\times 7 \times 3$ .

Вариант реализации 72. ВІF для применения по любому из вариантов реализации 58-59 или 71, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и отличающийся тем, что указанную первую еженедельную поддерживающую дозу для субъекта выбирают в соответствии со следующими критериями:

а) если исходный FG субъекта составляет  $\leq 140$  мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF)  $\times 7$ ;

5 б) если исходный FG субъекта составляет 140-160 мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 10-20%)  $\times 7$ ;

с) если исходный FG субъекта составляет  $> 160$  мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 20-30%)  $\times 7$ .

10 Вариант реализации 73. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 58-59 или 61-62, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и отличающийся тем, что указанные вторую и последующие еженедельные поддерживающие дозы для субъекта выбирают в соответствии со следующими критериями:

а) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают до предыдущей более низкой дозы;

б) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;

с) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-150 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 5 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $< 100$  U; либо на 10 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U;

д) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 151-180 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 10 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $< 100$  U; либо на 20 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U;

е) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 180$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 20 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $< 100$  U; либо на 30 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U.

30 Вариант реализации 74. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 70-73, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев гипогликемии, как полагают, связанных с ВIF, а не с прандиальным инсулином субъекта.

35 Вариант реализации 75. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 70-74, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую

дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев ночной гипогликемии.

5 Вариант реализации 76. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 70-75, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев тяжелой гипогликемии.

10 Вариант реализации 77. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 58-76, отличающийся тем, что указанную необходимость каких-либо корректировок еженедельной поддерживающей дозы определяют: каждую неделю в течение первых 12 недель после начала лечения при помощи ВIF; и далее каждые 4 недели.

Вариант реализации 78. ВIF для применения по любому из вариантов реализации 58-77, отличающийся тем, что указанное лечение включает улучшение гликемического контроля у пациента.

15 Вариант реализации 79. Применение ВIF для получения лекарственного средства для лечения диабета согласно любому из вариантов реализации 58-78.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует рассматривать как ограничивающие.

## **ПРИМЕРЫ**

### **Исследования SAD и MAD.**

20 Исследования предназначались для оценки фармакокинетического (ФК) и фармакодинамического (ФД) эффекта ВIF у здоровых добровольцев и пациентов с СД2. Исследование с однократной нарастающей дозой (SAD) представляло собой рандомизированное, ослепленное для исследователей и субъектов, плацебо-контролируемое, однократное, одноцентровое исследование с повышением дозы, 25 проводимое на здоровых добровольцах и пациентах с СД2. В исследовании изучали шесть уровней доз ВIF, составляющих 2, 10, 12, 17, 20 и 35 мг. Повышение дозы ВIF оценивали в когортах из 8 здоровых субъектов или 8 пациентов с СД2 (6 пациентов, получавших ВIF, и 2 пациента, получавших плацебо, на когорту). Осуществляли поэтапный режим дозирования для каждой когорты, которой вводили новую более высокую дозу ВIF. 30 Поскольку стандартная доза ВIF, необходимая для достижения гликемического контроля, эквивалентного 1 единице базального инсулина, неизвестна, дозу ВIF выражали в миллиграммах. Образцы крови собирали перед введением дозы, через 8 часов после введения дозы в день 1 и один раз в день в дни 2-7, день 14 и при контрольном посещении (день 29).

Образцы плазмы, полученные в ходе указанного исследования, анализировали на содержание ВІF с применением валидированного способа твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Нижний предел количественного определения (LLOQ) составлял 300,00 пМ, а верхний предел количественного определения составлял 10000,00 пМ. Внутрианалитическая точность (относительная ошибка в процентах [%]) при валидации варьировалась от -1,0% до 5,4%. Внутрианалитическая сходимость (% коэффициента вариации [CV]) при валидации варьировалась от 4,8% до 9,6%.

Образцы плазмы анализировали на содержание инсулина гларгина с применением валидированного способа высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (МС/МС). LLOQ для инсулина гларгина составлял 8,25 пМ. Верхний предел количественного определения инсулина гларгина составлял 1649,4 пМ. Внутрианалитическая точность при валидации инсулина гларгина, соответственно. Внутрианалитическая сходимость (% относительного стандартного отклонения) при валидации инсулина гларгина варьировалась от 3,8% до 9,0%.

Полная выборка для анализа, применяемая для ФК и ФК/ФД анализа, состояла из всех включенных пациентов/субъектов, получавших по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства в соответствии с лечением, которое получали пациенты/субъекты. Оценки параметров ФК для ВІF, инсулина гларгина и метаболитов рассчитывали при помощи стандартных некомпартментных способов анализа с применением программного обеспечения Phoenix WinNonlin версии 6.4 (Pharsight Corporation, США). Для анализа ФД данных применяли программное обеспечение S-Plus для Windows версии 8.2.

Основными параметрами для анализа являлись время достижения максимальной концентрации ВІF ( $t_{max}$ ), период полувыведения ВІF и отношение пика к минимуму ВІF. ФД анализ для пациентов с СД2 проводили на основе FG (с использованием уровня глюкозы в крови натощак перед завтраком на основе 8-точечных профилей глюкозы) версии 7.3.

В исследовании принимали участие 57 пациентов с СД2 и 16 здоровых субъектов. Все 16 здоровых субъектов завершили исследование. Из 56 пациентов с СД2, завершивших исследование, 36 получали ВІF (по 6 пациентов получали 2, 10, 12, 17, 20 и 35 мг), 12 получали плацебо, и 8 получали инсулин гларгин. Из 16 здоровых субъектов 12 получали ВІF (по 6 субъектов получали 5 и 10 мг), и 4 получали плацебо.

ФК результаты исследования SAD включали всех 36 пациентов с СД2 и 10 здоровых субъектов, получавших ВІF. Дозозависимый ответ являлся линейным у здоровых субъектов и пациентов, и у пациентов с СД2 наблюдали низкую междневную и межсубъектную вариабельность. В среднем после однократного введения ВІF достигал  $C_{max}$  на день 4. Медиана (диапазон)  $t_{max}$  для пациентов, получавших 2 мг, 10 мг, 12 мг, 17 мг, 20 мг и 35 мг,

составляла 4,5 (3,0-6,0), 4,5 (3,0-5,0), 4,0 (3,0-5,0), 4,5 (2,0-14,0), 4,0 (4,0-5,0) и 4,5 (3,0-6,0), соответственно. Медиана (диапазон)  $t_{max}$  для здоровых субъектов, получавших 5 мг или 10 мг, составляла 3,0 (3,0-4,0) и 3,0 (1,0-6,0), соответственно. Максимальная концентрация, по-видимому, увеличивалась пропорционально дозе у здоровых субъектов и пациентов с СД2.

5 Концентрация ВІF в плазме снижалась со средним периодом полувыведения примерно 17 дней у пациентов с СД2. Рассчитанный период полувыведения составлял от 14,8 до 18,5 дней для различных доз ВІF у пациентов с СД2 и от 11,8 до 15,5 дней для 2 доз ВІF у здоровых субъектов.

ФД результаты исследования SAD свидетельствовали, что однократное введение ВІF пациентам с СД2 приводило к снижению уровня глюкозы натощак, которое сохранялось по меньшей мере в течение 5 дней после введения дозы. Введение ВІF приводило к снижению уровня глюкозы в течение первого дня после введения. Наблюдали большее снижение FG при увеличении концентрации ВІF.

Данные исследования SAD демонстрировали явные доказательства снижения уровня глюкозы у участников исследования с СД2 после однократного дозирования ВІF в количестве от 2 до 35 мг. ФК ВІF после однократного дозирования демонстрировала пролонгированный профиль действия, подходящий для введения один раз в неделю. ВІF достигал максимальной концентрации примерно через 4 дня после дозирования, и последующий средний период полувыведения составлял примерно 17 дней (от 11 до 22 дней) у участников исследования с СД2.

При длительном периоде полувыведения в результате еженедельного режима фиксированной дозы прогнозировали, что ФК равновесное состояние будет достигнуто примерно через 8-10 недель с примерно в 3 раза более высокой концентрацией в результате кумуляции, чем после однократной дозы. Таким образом, с учетом ФК моделирования стратегия с нагрузочной дозой, в 3 раза превышающей еженедельную дозу, позволит достичь равновесной экспозиции после 1 дозы.

Стратегию 3-кратной нагрузочной дозы применяли в исследовании с многократной нарастающей дозой (MAD). Исследование MAD представляло собой трехцентровое, рандомизированное, открытое, многодозовое исследование с активным контролем, состоящее из 2 частей, с повышением дозы и параллельными группами, проводимое на пациентах с СД2, проводимое для оценки безопасности и переносимости ВІF. Повышение дозы ВІF оценивали в когортах, включающих вплоть до 8 пациентов с СД2 (6, получавших ВІF, и 2, получавших инсулин гларгин [Sanofi; Париж, Франция]). Пациенты, получавшие инсулин гларгин (U100), продолжали следовать своему обычному режиму дозирования до введения дозы в день 1, а пациентов, ранее не получавших инсулин гларгин, переводили на

соответствующую дозу инсулина гларгина по решению исследователя. Пациенты, отнесенные к группе ВІF, получали нагрузочную дозу, в 3 раза превышающую еженедельную поддерживающую дозу в течение первой недели введения, в день 1 и получали еженедельную поддерживающую дозу (1, 2, 5 и 10 мг) один раз в неделю в течение следующих 5 недель для быстрого достижения равновесной концентрации. Пациенты покидали CRU в день 8. Пациенты, включенные в контрольную группу инсулина гларгина, ежедневно получали инъекции инсулина гларгина в той же дозе и в те же сроки, что и их обычный базальный инсулин.

Образцы плазмы, полученные во время исследования, анализировали на содержание ВІF и инсулина гларгина, а ФК и ФК/ФД анализы проводили, как описано выше для исследования SAD.

В исследовании принимали участие 33 пациента с СД<sub>2</sub>, 28 завершили исследование. Пациентам было от 40 до 69 лет, 18 из них являлись мужчинами (таблица 1). Двадцать пять пациентов получали ВІF в день 1 (7 получали 1 мг, 6 получали 2 мг, 6 получали 5 мг, и 6 получали 10 мг), а 22 пациента получали ВІF на неделе 6 (6 получали 1 мг, 5 получали 2 мг, 5 получали 5 мг, и 6 получали 10 мг).

Данные свидетельствовали, что после нагрузочной дозы на неделе 1 общее среднее значение  $t_{max}$  ВІF составляло 4,3 дня для всех исследованных доз. ФК после однократной нагрузочной дозы являлась сравнимой с профилем концентрации на неделе 6 (при доставке 1/3 дозы один раз в неделю), что указывало на успешный переход пациентов к ФК профилю, сходному с равновесным состоянием, и поддерживало стратегию нагрузочной дозы. У пациентов с СД<sub>2</sub> отношение пика к минимуму нормированных по дозе концентраций ВІF в течение недели 1 составляло ~ 1,14 в равновесном состоянии.

Средние 7-точечные профили глюкозы измеряли в дни -1, 4 и 40. Профили глюкозы оставались постоянными во времени в 4 группах, получавших лечение при помощи ВІF. В частности, профили глюкозы у пациентов, получавших ВІF еженедельно, не изменялись в течение 6-недельного исследования. Кроме того, 7-точечные профили глюкозы для ВІF являлись сходными с профилями для инсулина гларгина. Более высокие уровни доз вызывали больший ответ на глюкозу. Не наблюдали существенных различий между субъектами, получавшими ВІF и инсулин гларгин.

Гипогликемия являлась наиболее частой побочной реакцией, связанной с лечением. Регистрировали меньшее количество эпизодов после введения ВІF по сравнению с инсулином гларгином (44,0% против 62,5%). Большинство событий было связано с едой или питьем.

35 **Исследования фазы 2.**



Пациенты с СД2, ранее получавшие лечение пероральными противодиабетическими лекарственными средствами и базальным инсулином

Исследование предназначалось для оценки безопасности и эффективности ВІІ по сравнению с инсулином деглудеком в течение 32 недель у пациентов с СД2, ранее получавших лечение пероральными противодиабетическими лекарственными средствами и базальным инсулином. Дизайн исследования включал нагрузочную дозу и 2 различных алгоритма определения еженедельных поддерживающих доз ВІІ.

Нагрузочную дозу и ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу определяли в соответствии с таблицей 19 ниже:

Ежедневная доза базального инсулина до рандомизации	Исходный HbA1c (%)	Нагрузочная доза (мг)	Ожидаемая еженедельная поддерживающая доза (мг)
10 IU - 19 IU	< 8,5	6	4
20 IU - 29 IU	< 8,5	10	6
30 IU - 39 IU	< 8,5	12	8
40 IU - 50 IU	< 8,5	18	10
> 50 IU	< 8,5	24	12
10 IU - 19 IU	≥ 8,5	12	4
20 IU - 29 IU	≥ 8,5	18	6
30 IU - 39 IU	≥ 8,5	24	8
40 IU - 50 IU	≥ 8,5	30	10
> 50 IU	≥ 8,5	36	12

Таблица 19. Сокращения: IU = международные единицы; HbA1c = гемоглобин A1c

В двух алгоритмах, использованных для пациентов в группах ВІІ исследования, применяли различные целевые значения уровня глюкозы натощак (FG) и интервалы корректировки: корректировку каждые 2 недели для достижения  $FG \leq 140$  мг/дл для алгоритма 1 и корректировку каждые 4 недели для достижения  $FG \leq 120$  мг/дл для алгоритма 2. Корректировки доз представлены ниже в таблице 20:

Критерии, применяемые для определения дозы	Алгоритм № 1 — каждые 2 недели	Алгоритм № 2 — каждые 4 недели
< 70 мг/дл	-1,5 мг	-1,5 мг
от 71 до 99 мг/дл	-1 мг	-1 мг
от 100 до 119 мг/дл	0 мг	0 мг
от 120 до 139 мг/дл	0 мг	+0,5 мг
от 140 до 180 мг/дл	+1 мг	+1 мг
> 180 мг/дл	+1,5 мг	+2 мг
Количество эпизодов гипогликемии, вызывающих снижение дозы	1	1
Доза снижена на	-1 мг	-1 мг
Интервал корректировки дозы	14 дней	30 дней

Таблица 20.

Дозу инсулина деглудека подбирали до целевого значения  $FG \leq 100$  мг/дл с применением модифицированного алгоритма Риддла «лечение до достижения цели». Участников исследования ( $N = 399$ ) рандомизировали в отношении 1:1:1 в 1 из 3 параллельных групп лечения. Средний возраст участников составлял 60,2 года, исходный HbA1c составлял 8,1%, и продолжительность диабета составляла 14,7 года. Статистически значимых различий в демографических характеристиках или исходных уровнях между 3 группами лечения не наблюдали.

В обеих группах, получавших VIF, достигали не меньшей эффективности (предел не меньшей эффективности = 0,4%) для первичного критерия оценки изменения HbA1c от исходного уровня до недели 32 со снижением среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка для алгоритма 1 VIF, алгоритма 2 VIF и инсулина деглудека  $0,6 \pm 0,1\%$ ,  $0,6 \pm 0,1\%$  и  $0,7 \pm 0,1\%$ , соответственно. В соответствии с различными целевыми уровнями глюкозы в плазме инсулин деглудек достигал большего снижения уровня глюкозы относительно исходного уровня по сравнению с группами VIF. Аналогично, в обеих группах, получавших VIF, наблюдали значительно меньше гипогликемических событий по сравнению с инсулином деглудеком (все задокументированные события, а также ночные события) при оценке событий  $< 70$  мг/дл (3,9 ммоль/л). Гипогликемические события  $< 54$  мг/дл (3,0 ммоль/л, все задокументированные события, а также ночные события) существенно не отличались между тремя группами дозирования. В обеих группах VIF наблюдали статистически значимо меньшее увеличение массы тела по сравнению с инсулином деглудеком от исходного уровня до недели 32.

Таким образом, при еженедельном введении в соответствии с любым алгоритмом дозирования VIF демонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с инсулином деглудеком в гликемическом контроле, измеряемом по изменению уровня HbA1c через 32 недели, с более низкой частотой задокументированных и ночных гипогликемий  $< 70$  мг/дл и меньшим набором массы тела. Кроме того, не наблюдали никаких сигналов по безопасности.

Результаты подтверждали прогностическую силу модели ФК/ФД-IGI, и их применяли для обновления модели. Обновленную модель применяли для разработки дополнительных схем подбора дозы, изученных в клинических испытаниях, более подробно описанных ниже.

Пациенты, ранее получавшие лечение при помощи многократных ежедневных инъекций.

Многоцентровое, рандомизированное, открытое, параллельное, исследование с контролем по препарату сравнения и 3 периодами исследования предназначалось для

оценки эффективности и безопасности алгоритма дозирования ВІF по сравнению с инсулином деглудеком у пациентов с СД1, получавших лечение при помощи МDІ без перерыва в течение по меньшей мере 3 месяцев. Исследование продолжали 26 недель для обеспечения адекватной продолжительности воздействия, необходимой для оценки эффективности и безопасности инсулина эфситора альфа. Инсулин деглудек являлся активным препаратом сравнения в указанном исследовании, и его применяли для сравнения влияния ВІF на гликемический контроль, гипогликемию и набор массы с ежедневным базальным инсулином.

Оценки эффективности и безопасности, входящие в указанное исследование, обычно считают надежными и точными по сравнению с оценками эффективности и безопасности у индивидуумов и популяций с СД1. Первичным показателем эффективности являлось изменение уровня HbA1c от исходного уровня до недели 26. Вторичными оценками эффективности для указанного исследования являлись: изменение HbA1c от исходного уровня до недели 12; изменение FG от исходного уровня до недель 12 и 26; изменение дозы болюсного инсулина от исходного уровня до недель 12 и 26.

В качестве вторичных целей оценивали следующие оценки безопасности: частота и количество эпизодов гипогликемии; частота СНЯ, возникавших в ходе лечения; клинические лабораторные исследования с особым акцентом на изменения aminotransferaz печени.

Участников рандомизировали в отношении 1:1 для еженедельного подкожного дозирования ВІF в соответствии со способами и режимами, описанными в настоящем документе, или для ежедневного подкожного дозирования инсулина деглудека в соответствии с модифицированным алгоритмом Риддла.

Участники, завершившие лечение, обеспечивали по меньшей мере 80% статистическую мощность для демонстрации не меньшей эффективности в изменении уровня HbA1c от исходного уровня до недели 26 для ВІF по сравнению с инсулином деглудеком, исходя из следующих предположений:

- Истинная средняя разница = 0%
- СКО составляет 1,1%
- NIM составляет 0,4%
- Использование 2-стороннего уровня значимости, составляющего 0,1

Все испытания эффектов лечения проводили при 2-стороннем уровне значимости, составляющем 0,1, если не указано иное, и все доверительные интервалы (ДИ) приводили при 2-стороннем уровне 90%. Максимальная общая продолжительность участия в исследовании для каждого участника составляла вплоть до 33 недель в течение следующих периодов исследования:

- Период исследования 1: период скрининга и вводный период, примерно 2 недели
- Период исследования 2: период лечения, 26 недель
- Период исследования 3: период последующей оценки безопасности, 5 недель

При скрининге применяли процедуры для установления пригодности для включения

5 в исследование. Критерии включения участников приведены ниже в таблице 21.

<u>Тип участника исследования и характеристики заболевания</u>
Имеют диагноз СД1 в течение по меньшей мере 1 года. Диагноз СД1 поставлен на основании анамнеза с уровнем С-пептида натощак $\leq 0,30$ нмоль/л при скрининге или до рандомизации.
Получали лечение при помощи MDI без перерыва в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга.
<u>Характеристики участников исследования</u>
Женщины с детородным потенциалом, которые воздерживаются от сексуальных отношений с мужчинами или соглашаются использовать 1 высокоэффективный способ контрацепции или комбинацию 2 эффективных способов контрацепции.
Женщины без детородного потенциала.
Все участники должны соответствовать следующим критериям: <ul style="list-style-type: none"><li>• Возраст по меньшей мере 18 лет на момент подписания информированного согласия.</li><li>• Имеют значения HbA1c от 5,6% до 9,5%, включительно, как определено центральной лабораторией при скрининге.</li><li>• Получали лечение инсулином гларгином (U-100 или U-300), инсулином детемиром или инсулином деглудеком (U-100 или U-200) при стабильном режиме один или два раза в день в течение 3 месяцев до скрининга.</li><li>• В настоящее время получают лечение при помощи MDI одним и тем же вводимым подкожно аналогом инсулина быстрого действия (инсулин лизпро U-100 или U-200, инсулин аспарт, FiAsp или инсулин глулизин) в течение по меньшей мере последних 30 дней до скрининга.</li><li>• Имеют индекс массы тела (ИМТ) <math>\leq 35</math> кг/м<sup>2</sup>, без значительного набора или потери массы за последние 3 месяца (<math>\geq 5\%</math>).</li><li>• По мнению исследователя, хорошо мотивированы, способны и готовы: научиться самостоятельно вводить лекарственное средство; вести дневники исследования, как это требуется для данного протокола; носить предоставленное для исследования устройство CGM (Dexcom G6) в течение всей продолжительности исследования без перерыва и использовать указанное устройство для принятия терапевтических решений; должны иметь нормальный режим бодрствования/сна, чтобы период с полуночи до 06:00 надежно соответствовал обычному периоду сна.</li></ul>

- По мнению исследователя, умеют: вести подсчет углеводов; корректировать прием пищи и корректирующих болюсов на основе показателей глюкозы при стабильном отношении инсулин/углеводы, а также поправочных коэффициентов; и корректировать инсулинотерапию и диетотерапию в особых ситуациях (например, при физических нагрузках, стрессе, перемежающихся заболеваниях).
- Готовы и способны следовать графику посещений в течение всего периода исследования.
- Способны дать подписанное информированное согласие.

Таблица 21.

Критерии исключения участников приведены ниже в таблице 22.

<u>Медицинские показания</u>
Имели более 1 посещения отделения неотложной помощи или госпитализации из-за плохого контроля уровня глюкозы (гипергликемия или диабетический кетоацидоз [ДКА]) в течение 6 месяцев до скрининга.
Имели любые эпизоды тяжелой гипогликемии (определяемой как потребность в посторонней помощи из-за гипогликемии, приводящей к неврологической инвалидности) и/или незамеченной гипогликемии в течение 6 месяцев до скрининга.
Имеют значительную липогипертрофию, липоатрофию, рубцы или абсцесс в анамнезе в местах инъекции.
Имеют потерю зрения или слуха, которая ухудшает распознавание экранов, предупреждений и сигналов тревоги устройства CGM.
Сердечно-сосудистые (CV): имели любое из следующих CV состояний: острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность класса III или IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов или нарушение мозгового кровообращения (инсульт).
Желудочно-кишечные: имеют гастропарез, подвергались (бариатрической) операции по шунтированию желудка или рестриктивной бариатрической хирургии (например, Lap-Band®) до скрининга.
Печеночные: имеют острый или хронический гепатит или очевидные клинические признаки или симптомы любой другой болезни печени, за исключением неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (т.е. пациенты с НАЖБП являются пригодными для участия), и/или имеют повышенные показатели ферментов печени, как определено центральной лабораторией при скрининге, и как указано ниже: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Уровень общего билирубина (TBL) &gt; 2x верхней границы нормы (ULN), или</li> <li>• Аланинаминотрансфераза (ALT)/сывороточная глутамат-пируват-трансаминаза (SGPT) &gt; 2,5x ULN, или</li> <li>• Аспартатаминотрансфераза (AST)/сывороточная глутамат-оксалоацетат-трансаминаза (SGOT) &gt; 2,5x ULN.</li> </ul>

<p>Почечные:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Трансплантация почки в анамнезе,</li><li>• В настоящее время получают почечный диализ,</li><li>• Имеют уровень креатинина в сыворотке <math>&gt; 2,0</math> мг/дл (177 мкмоль/л) при скрининге, или</li><li>• Имеют расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <math>&lt; 30</math> мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li></ul>
<p>Испытывали значительную потерю или набор массы тела (<math>&gt; 5\%</math>) в течение 3 месяцев до скрининга.</p>
<p>Имеют активное или нелеченое злокачественное новообразование, или находятся в стадии ремиссии клинически значимого злокачественного новообразования (кроме базально-клеточного или плоскоклеточного рака кожи) менее 5 лет, или имеют повышенный риск развития рака или рецидива рака, по мнению исследователя.</p>
<p>Имеют известную гиперчувствительность или аллергию на любое из исследуемых лекарственных средств или их вспомогательных веществ.</p>
<p>Имеют любое другое серьезное заболевание или состояние (например, известное злоупотребление/регулярное употребление наркотиков или алкоголя или психическое расстройство), которое, по мнению исследователя, может представлять значительный риск для пациента, мешать пациенту следовать протоколу и завершать его или мешать интерпретации данных о безопасности, эффективности или ФД. Злоупотребление/регулярное употребление алкоголя определяют как среднее ежедневное потребление <math>&gt; 3</math> единиц для мужчин или <math>&gt; 2</math> единиц для женщин в течение 6 месяцев до исследования. Одна единица эквивалентна 8 г алкоголя: полпинты (~ 240 мл) пива, 1 стакан (125 мл) вина или 1 (25 мл) порция крепких напитков.</p>
<p>Проходили переливание крови или имели тяжелую потерю крови в течение 3 месяцев до скрининга или имеют любые гематологические состояния, которые могут мешать измерению HbA1c (например, гемоглобинопатию, гемолитическую анемию, серповидно-клеточную болезнь).</p>
<p>Имеют уровень триглицеридов натощак <math>&gt; 400</math> мг/дл или уровень триглицеридов не натощак <math>&gt; 600</math> мг/дл.</p>
<p>Женщины с детородным потенциалом, которые</p> <ol style="list-style-type: none"><li>i) беременны или планируют забеременеть,</li><li>ii) находятся в периоде лактации/кормят грудью (включая использование молокоотсоса),</li><li>iii) не желают воздерживаться или использовать противозачаточные средства, как описано в приложении 4.</li><li>iv) имеют положительный результат теста на беременность во время скрининга (посещение 1). Примечание: тест мочи на беременность проводят во время посещения 3.</li></ol>

<u>Предшествующая/сопутствующая терапия</u>
Принимают лекарственные средства, которые могут значительно повлиять на гликемический контроль (например, ниацин [разрешено, если < 1,0 г/день], секвестранты желчных кислот).
Получают хроническую (длительностью более 14 дней подряд) системную глюкокортикоидную терапию (включая внутривенную, внутримышечную, подкожную и пероральную) или внутрисуставную (за исключением местных, внутриглазных, интраназальных и ингаляционных лекарственных средств) или получали такую терапию в течение 4 недель непосредственно перед скринингом, за исключением заместительной терапии надпочечниковой недостаточности.
В настоящее время принимают или принимали в течение 3 месяцев до скрининга рецептурные или безрецептурные лекарственные средства для снижения веса. Участвующие пациенты должны согласиться не начинать во время исследования диету и/или программу упражнений с целью снижения массы тела, кроме ведения образа жизни и применения диетических мер для лечения диабета.
Принимают общую ежедневную дозу инсулина > 100 I.U. на момент скрининга.
Получали любые пероральные или инъекционные лекарственные средства, предназначенные для лечения сахарного диабета, кроме инсулина быстрого действия и базального аналога инсулина в виде MDI в течение 90 дней до скрининга.
Принимают или принимали лекарственные средства для снижения кровяного давления в дозе, которая не являлась стабильной, в течение 1 месяца до скрининга.
<u>Предыдущий/параллельный опыт клинических исследований</u>
В настоящее время участвуют в любом другом клиническом исследовании, включающем ИП, или в любом другом медицинском исследовании, признанном несовместимым с данным исследованием с научной или медицинской точки зрения.
Участвовали в течение последних 30 дней в клинических исследованиях, включающих ИП. Если предыдущий ИП имеет длительный период полувыведения, должно пройти 3 месяца или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше).
Ранее завершили или вышли из данного исследования или любого другого исследования VIF.

Таблица 22.

После подписания формы информированного согласия (ICF) во время посещения 1 участников исследования обучали процедурам мониторинга и лечения заболевания, ведению дневников исследования и процедурам исследования. Электронные дневники 5 участников и бумажные листы для заметок участников выдавали при посещении 2 и в

соответствии с графиком проведения мероприятий при будущих посещениях. Сбор исходных профилей самоконтроля уровня глюкозы в крови (SMBG) при помощи непрерывного контроля уровня глюкозы (CGM) начинали при посещении 2. Участники продолжали получать свой текущий режим базального инсулина и инсулина короткого действия в течение вводного периода вплоть до рандомизации.

Всех участников исследования, отвечающих критериям включения в исследование, оснащали устройством Dexcom G6® CGM и активировали его при посещении 2. Участники записывали два 6-точечных профиля глюкозы (при помощи устройства CGM) в разные дни между посещением 2 и посещением 3. Профиль включал показания до и через 2 часа после каждого основного приема пищи в течение дня (завтрака, обеда и ужина). Стандартную систему Dexcom G6 применяли в соответствии с указаниями производителя для CGM в расщепленном режиме. Участники исследования носили указанное устройство, начиная с посещения 2. Кроме того, всем участникам исследования разрешали использовать свои личные глюкометры (BG) для дополнительного измерения BG или для проведения измерений SMBG в течение амбулаторного периода. Терапевтические решения основывались на показаниях CGM. Глюкометры нельзя было использовать для калибровки устройства CGM. Калибровку CGM выполняли с применением кода, поставляемого с каждым датчиком. Участники применяли приемник CGM для конкретного исследования, и им не разрешалось подключать передатчик системы CGM к личному смартфону, чтобы обеспечить доступность данных для загрузки с приемника во время соответствующих посещений.

При посещении 2 участников исследования, соответствующих критериям пригодности, обучали использованию устройства CGM, замене датчика CGM, интерпретации демонстрируемых CGM значений BG и сигналов тревоги, а также требованиям к CGM. Для первого сеанса использования CGM участникам исследования, отвечающим всем критериям включения в исследование, вставляли датчик CGM в рамках мероприятий при посещении 2.

Участников, которые продолжали иметь право на участие в исследовании, рандомизировали в 1 из 2 групп лечения. После рандомизации при посещении 3 участники участвовали в 26-недельном периоде лечения. Для пациентов, рандомизированных в группу В1F, применяли следующие рекомендации по введению ИП:

- В течение недель с 0 по 8 персонал учреждения вводил ИП в учреждении. Участники проходили обучение и тренировались самостоятельно вводить ИП.



- В течение недель с 9 по 12 участники восстанавливали и вводили ИП в учреждении под наблюдением обученного персонала учреждения, чтобы убедиться, что участник способен осуществлять самостоятельное введение.
- В течение недель с 13 по 25, вне посещений для подбора дозы, участники могли вводить ИП самостоятельно дома, если местные правила не требовали введения в учреждении, или необязательно введение мог осуществлять персонал учреждения один раз в неделю.
- Информацию о самостоятельных инъекциях могли проверять по мере необходимости на протяжении всего исследования. Дополнительные посещения для обеспечения правильного дозирования, подбора дозы и введения исследуемого лекарственного средства могли иметь место в любое время в ходе исследования, если исследователь считал их необходимыми.

При подкожном (SC) введении ВІІ один раз в неделю время достижения равновесного уровня глюкозы составляло от 4 до 16 недель, исходя из длительного периода полувыведения ВІІ. Поскольку может быть желательным достигать терапевтической цели ВІІ менее, чем за 12 недель, с низким риском гипергликемии, могла являться подходящей стратегия нагрузочной дозы, при которой сначала вводили первую дозу, достаточную для достижения эффективного воздействия, а затем вводили индивидуально оптимизированную еженедельную дозу для достижения целевого ответа. Таким образом, специально для ВІІ был разработан алгоритм дозирования для быстрого достижения целевых гликемических показателей. Исследователи применяли алгоритм дозирования, описанный ниже, для начала дозирования и корректировки дозы ВІІ для достижения целевого  $FG \leq 100$  мг/дл ( $< 5,6$  ммоль/л).

Таким образом, рекомендовалась однократная нагрузочная доза с последующей еженедельной корректировкой дозы. Нагрузочную дозу определяли на основе ранее применяемой пациентом дозы базального инсулина, исходного уровня глюкозы натощак и доступных данных по ВІІ для обеспечения стратегии 3-кратной нагрузочной дозы. Корректировки дозы основывались на предшествующих уровнях глюкозы натощак и событиях гипогликемии. Изменения доз, рекомендованные указанными алгоритмами корректировки дозы, также оставались на усмотрение исследователя и учитывали гипогликемию и другие опасения, связанные с безопасностью участников исследования. В случае отклонения от рекомендуемой алгоритмом дозы главный исследователь должен был задокументировать медицинское обоснование такого отклонения.

Начальную дозу ВІІ определяли на основе как предшествующей дозы базального инсулина, так и исходного уровня глюкозы натощак. Участники могли участвовать в

исследовании, используя инсулин гларгин, детемир или деглудек. В соответствии с маркировкой продукта указанные инсулины можно было заменять друг на друга при соответствующем пересчете единиц, и для целей указанного протокола их считали эквивалентными. Из-за длительного периода полувыведения ВІF достижение равновесного состояния изменения уровня глюкозы натощак могло занимать несколько недель; поэтому для минимизации времени, необходимого для достижения желаемого целевого гликемического ответа, стратегию нагрузочной дозы применяли только для первой дозы.

Определение начальной дозы, т.е. нагрузочной дозы, проводили в соответствии со следующими указаниями для преобразования текущей дозы базального инсулина (в единицах, U) в дозу ВІF (в мг).

1. Определяли предшествующую ежедневную дозу базального инсулина гларгина, детемира или деглудека, определяемую в течение вводного периода. Рассчитывали «эквивалентную дозу базального инсулина» ВІF (в мг) путем деления общей ежедневной дозы базального инсулина (U) на коэффициент преобразования 7 U/мг.
2. Корректировали дозу ВІF, рассчитанную на стадии 1 выше, в соответствии со средним исходным уровнем глюкозы натощак и категорией предшествующей дозы базального инсулина (U) для участника, как показано ниже в таблице 23. В результате получали ожидаемую начальную еженедельную дозу.

Медиана исходного FG (мг/дл)	Медиана исходного FG <sup>a</sup> (ммоль/л)	Корректировка эквивалентной дозы базального инсулина ВІF (мг) <sup>b</sup>		
		Предшествующая доза базального инсулина ≤ 15 U	Предшествующая доза базального инсулина 16-30 U	Предшествующая доза базального инсулина > 30 U
< 80	< 4,4	-0,25	-1	-1,5
80-100	4,4-5,5	Без изменений	Без изменений	Без изменений
101-140	5,6-7,7	+0,25	+0,5	+0,75
141-180	7,8-10,0	+0,5	+1	+1,5
181-220	10,1-12,2	+0,75	+1,5	+2
> 220	> 12,2	+1	+2	+3

Таблица 23. Корректировка дозы ВІF (мг). <sup>a</sup> Преобразования из мг/дл в ммоль/л округляли для предотвращения перекрытия диапазонов пороговых значений и учета того, что глюкометр отображает 1 значащую цифру после запятой при представлении показаний в ммоль/л. <sup>b</sup> Указанную корректировку дозы добавляли к эквивалентной дозе базального инсулина для получения общей еженедельной дозы ВІF в мг.

3. Умножали ожидаемую начальную еженедельную дозу, полученную на стадии 2 выше, на 3 для получения нагрузочной дозы.

Например, если участник принимал 35 U инсулина деглудека каждый день, указанную дозу преобразовывали в 5 мг BIF в соответствии со стадией 1. Если значение FG указанного участника составляло 155 мг/дл, корректировка дозы для указанного участника в соответствии со стадией 2 и таблицей 15 составляла +1,5 мг. Таким образом, ожидаемая начальная еженедельная доза BIF для участника составляла 6,5 мг, и нагрузочная доза для участника в соответствии со стадией 3 составляла 19,5 мг.

Во время каждого последующего посещения учреждения исследователь оценивал гликемический контроль у участника исследования за предыдущую неделю и, при необходимости, информировал участника исследования о любой необходимой корректировке дозы. Корректировку дозы определяли на основе медианы FG (определяемой на основе SMBG, полученного при помощи системы CGM, далее именуемого SMBG) по меньшей мере за 3 дня (вплоть до 7 дней), полученной на предыдущей неделе, предшествующей посещению.

Для обеспечения быстрого достижения целевого  $FG \leq 100$  мг/дл ( $< 5,6$  ммоль/л) при минимизации риска гипергликемии, была разработана стратегия корректировки дозы, предусматривающая относительно более большие корректировки первой еженедельной дозы после нагрузочной дозы (т.е. посещение 4 в настоящем исследовании) по сравнению со второй еженедельной дозой после нагрузочной дозы (т.е. посещение 5 в настоящем исследовании) и относительно более большие корректировки второй еженедельной дозы после нагрузочной дозы (т.е. посещение 5 в настоящем исследовании) по сравнению со всеми последующими еженедельными дозами. Указанную стратегию корректировки дозы выполняли в соответствии со следующими инструкциями:

1. Получали начальную общую еженедельную дозу, как описано выше (она составляла 1/3 введенной нагрузочной дозы).
2. Использовали таблицу 24 ниже для определения необходимой корректировки дозы после тщательного изучения уровней глюкозы натощак у участника (за 3-7 дней до посещения) и гипогликемии, задокументированной с момента последней дозы BIF.

30

35

Медиана уровня глюкозы натощак (мг/дл) <sup>a</sup>	Медиана уровня глюкозы натощак (ммоль/л) <sup>a,b</sup>	Неделя 1 (посещение 4) (2 <sup>ая</sup> доза) <sup>c</sup>	Неделя 2 (посещение 5) (3 <sup>ья</sup> доза) <sup>d</sup>	Неделя 3 (посещение 6) и все последующие недели
< 80 мг/дл, или любая ночная гипогликемия, или множественные ( $\geq 3$ ) эпизоды гипогликемии <sup>f</sup>	< 4,4 ммоль/л, или любая ночная гипогликемия, или множественные ( $\geq 3$ ) эпизоды гипогликемии <sup>f</sup>	D <sup>c</sup> - 1,5 мг	D <sup>d</sup> - 1 мг	D <sup>e</sup> - 0,5 мг
80-100 мг/дл	4,4-5,5	D <sup>c</sup> - 1 мг	D <sup>d</sup> - 0,5 мг	D <sup>e</sup>
101-140 мг/дл	5,6-7,7	D <sup>c</sup>	D <sup>d</sup>	D <sup>e</sup> + 0,25 мг
141-180 мг/дл	7,8-10,0	D <sup>c</sup> + 1 мг	D <sup>d</sup> + 0,5 мг	D <sup>e</sup> + 0,25 мг
> 180 мг/дл	> 10,0	D <sup>c</sup> + 2 мг	D <sup>d</sup> + 1 мг	D <sup>e</sup> + 0,5 мг

Таблица 24. Еженедельная корректировка дозы. <sup>a</sup> На основе медианы FG по меньшей мере 3 измерений уровня глюкозы натощак на предыдущей неделе. <sup>b</sup> Преобразования из мг/дл в ммоль/л округляли для предотвращения перекрытия диапазонов пороговых значений и учета того, что глюкометр отображает 1 значащую цифру после запятой при представлении показаний в ммоль/л. <sup>c</sup> D для недели 1 (посещение 4) составляла 1/3 дозы, введенной на неделе 0 (посещение 3). <sup>d</sup> D для недели 2 (посещение 5) представляла собой дозу, введенную на неделе 1 (посещение 4). <sup>e</sup> D для последующих посещений представляла собой дозу, введенную за неделю до текущего посещения. <sup>f</sup> Дозу ВIF не повышали, если документировали любое показание SMBG < 70 мг/дл (< 3,9 ммоль/л) в любое время на предшествующей неделе. Если были зарегистрированы множественные эпизоды гипогликемии с SMBG < 70 мг/дл (< 3,9 ммоль/л), следовали указаниям по снижению дозы в соответствии с порядковым номером посещения. Дозу снижали на 1 мг, если наблюдали тяжелую гипогликемию (требующую посторонней помощи), или если документировали любое значение SMBG  $\leq$  54 мг/дл ( $\leq$  3,0 ммоль/л) на предшествующей неделе.

Например, для участника с нагрузочной дозой 19,5 мг, описанной выше, начальная еженедельная доза составляла 6,5 мг. Если указанный участник сообщал об отсутствии гипогликемии с момента введения нагрузочной дозы 19,5 мг и имел медиану FG 150 мг/дл, то в соответствии с колонкой «неделя 1 (посещение 4)» еженедельную дозу повышали на 1 мг. Таким образом, первая еженедельная доза для участника после нагрузочной дозы (т.е. посещение 4) составляла 7,5 мг. В случае следующей еженедельной дозы (т.е. посещение 5), если участник сообщал об отсутствии гипогликемии с момента введения дозы 7,5 мг и имел медиану FG 153 мг/дл, то в соответствии с колонкой «неделя 2 (посещение 5)» еженедельную дозу повышали на 0,5 мг. Таким образом, следующая еженедельная доза

составляла 8 мг. В случае следующей еженедельной дозы, если участник имел медиану FG 133 мг/дл, но сообщал об одном эпизоде ночной гипогликемии с момента введения последней дозы, то в соответствии с колонкой «неделя 3 (посещение 6) и все последующие недели» дозу снижали на 0,5 мг. Таким образом, следующая еженедельная доза составляла 7,5 мг. Последующие посещения проводили с применением того же подхода, что и для посещения 6 (неделя 3), всегда верифицируя дозу ВIF, введенную во время предшествующего посещения, медиану уровня глюкозы натощак в течение недели, предшествующей посещениям, и состояние гипогликемии с момента последней дозы исследуемого лекарственного средства.

10 Соблюдение алгоритма дозирования требовалось от посещения 3 (рандомизация) вплоть до недели 25 и периодически контролировалось исследовательской группой. Безопасность участников исследования тщательно контролировали на ранних стадиях подбора дозы для определения необходимости корректировки преобразования доз и алгоритмов корректировки доз. В ситуациях, когда безопасность участников исследования вызывала беспокойство, исследователи могли корректировать дозу, рекомендованную алгоритмом корректировки дозы, приведенным в таблице 8.

15 В случае пациентов, рандомизированных в группу инсулина деглудека, участники ежедневно самостоятельно вводили инсулин деглудек после обучения и первого введения под наблюдением персонала учреждения в день 1. Начальная доза инсулина деглудека равнялась дозе базального инсулина, которую участник исследования получал до включения в исследование. Для последующих корректировок дозы исследователи применяли алгоритм дозирования (адаптированный из Риддл (Riddle) *et al.* 2003) для начала дозирования и корректировки дозы инсулина деглудека для обеспечения целевого  $FG \leq 100$  мг/дл ( $< 5,6$  ммоль/л) для достижения пациентами целевого гликемического показателя.

20 В ситуациях, когда безопасность пациента вызывала беспокойство, или когда корректировка дозы не обеспечивала желаемого терапевтического эффекта, исследователи могли повышать или снижать дозу инсулина деглудека, рекомендованную алгоритмом корректировки дозы, и документировали клиническое обоснование отклонения, а также информировали Lilly Medical по электронной почте.

30 Во время посещения учреждения или контакта по телефону исследователь оценивал гликемический контроль у пациента на предыдущей неделе и, при необходимости, информировал пациента о любой необходимой корректировке дозы. Доза зависела от уровня глюкозы в крови пациента. Соблюдение алгоритма дозирования, предусмотренного для указанного исследования, являлось обязательным с посещения 3 (рандомизация) вплоть до посещения 20 (неделя 26), включительно. Повышение дозы осуществляли с недельными

интервалами и не ранее, чем через 5 дней после последнего повышения дозы. В некоторых случаях посещения пациентов могли происходить раньше, чем через 5 дней, из-за допустимого окна посещений; тем не менее, дозу не повышали, если с момента предыдущего увеличения дозы не прошло по меньшей мере 5 дней. Напротив, дозу инсулина деглудек могли снижать в любое время по решению исследователя. Любые отклонения от указанного руководства подтверждали клиническими данными и сопровождали информированием Lilly Medical.

Алгоритмы дозирования инсулина были описаны Стрейнджем (Strange) (2007). Алгоритм повышения дозы инсулина деглудека адаптировали из Риддл (Riddle) *et al.* 2003 и определяли на основе определения того, что называют «алгоритмом FG». Алгоритм FG представлял собой медиану FG (определенную на основе SMBG) 5, 6 и 7 дней с момента последнего повышения дозы инсулина. Если интервал с момента последней корректировки дозы составлял более 7 дней, повышение дозы определяли на основе медианы FG за последние 3 дня. Если пациент измерял свой уровень FG только в 2 из последних 3 дней, то в качестве алгоритма FG использовали меньшее из указанных 2 значений FG. Если было доступно только одно измерение FG за последние 3 дня, исследователь по своему усмотрению определял необходимость корректировки дозы на основе указанного единственного значения FG.

Поскольку желательно достигать целевых гликемических показателей у как можно большего числа пациентов, предусматривали задел на непредвиденные обстоятельства для корректировки заранее указанных протокольных посещений и своевременного повышения дозы инсулина деглудека. Следовательно, если последнее повышение дозы проводили 5 днями ранее, то повышение дозы определяли при помощи алгоритма FG, который представлял собой меньшее из 2 значений FG для дней 4 и 5. Если повышение дозы проводили 6 днями ранее, то алгоритм FG представлял собой меньшее из 2 значений FG для дней 5 и 6. В обоих указанных случаях, если было доступно только 1 из 2 значений FG, исследователь по своему усмотрению определял необходимость корректировки дозы на основе указанного единственного значения FG.

Алгоритм повышения дозы определяли следующим образом:

- Если алгоритм FG составлял 101-120 мг/дл (5,6-6,7 ммоль/л), дозу повышали на 2 U;
- Если алгоритм FG составлял 121-140 мг/дл (6,8-7,8 ммоль/л), дозу повышали на 4 U;
- Если алгоритм FG составлял 141-180 мг/дл (7,9-10,0 ммоль/л), дозу повышали на 6 U; и

- Если алгоритм FG составлял  $> 180$  мг/дл ( $10,0$  ммоль/л), дозу повышали на  $8$  U.

Значение FG по алгоритму “лечение до достижения цели” составляло  $\leq 100$  мг/дл ( $< 5,6$  ммоль/л). Дозу инсулина деглудека не повышали, если документировали любое значение SMBG  $< 70$  мг/дл ( $< 3,9$  ммоль/л) в любое время на предшествующей неделе.

- 5 Могли проводить снижение дозы на  $2-4$  U за одну корректировку, если регистрировали множественные эпизоды гипогликемии с SMBG  $< 70$  мг/дл ( $< 3,9$  ммоль/л), если наблюдали тяжелую гипогликемию (требующую посторонней помощи), или если документировали любое значение SMBG  $\leq 54$  мг/дл ( $\leq 3,0$  ммоль/л) на предшествующей неделе.

- 10 Участники всех групп продолжали применять сопутствующий инсулин короткого действия в течение всего периода лечения. Прекращение или изменение режима не разрешались, за исключением ситуаций, когда требовалась корректировка дозы по медицинским показаниям, или когда позволял протокол исследования.

- 15 Участникам исследования полагалось каждый день документировать уровень глюкозы натощак (FG) в своем электронном дневнике (eDiary), используя значения, отображаемые на их устройстве CGM после пробуждения. Кроме того, два 6-точечных профиля SMBG (до и через  $2$  часа после утреннего, полуденного и вечернего приема пищи) записывали в непоследовательные дни на неделе, предшествующей необходимым посещениям.

- 20 Участники, у которых развивалась тяжелая, персистирующая гипергликемия, получали незапланированную интенсификацию инсулинотерапии на основании клинической оценки исследователя. Участники, нуждавшиеся в незапланированной интенсификации инсулинотерапии, продолжали получать ИП в исследовании до момента завершения всех посещений в рамках исследования.

- 25 Все рандомизированные участники проходили комплексную оценку эффективности и безопасности примерно через  $1$  неделю после последней дозы VIF, через  $1$  день после последней дозы инсулина деглудека и при посещении для последующей оценки безопасности примерно через  $6$  недель после последней дозы VIF и через  $5$  недель после последней дозы инсулина деглудека. В течение периода последующей оценки безопасности участники продолжали применять CGM, и, при необходимости, их переводили обратно на ранее применявшуюся базальную инсулинотерапию.

- 30 Участникам, прекратившим прием ИП до завершения периода лечения, предлагали остаться в исследовании и завершить все процедуры исследования, которые были запланированы до посещения  $20$ . Участники, остававшиеся в исследовании, получали соответствующий режим снижения уровня глюкозы.

Участникам, которые прекращали прием ИП по какой-либо причине и не желали возвращаться для посещения для последующей оценки безопасности, предлагали провести посещение досрочного прекращения участия в исследовании (ЕТ) в качестве их последнего посещения в рамках исследования.

- 5 Результаты моделирования испытываемой схемы подбора дозы подтверждали не меньшую эффективность изменения уровня HbA1c от исходного уровня для ВІІ по сравнению с инсулином деглудеком.

Пациенты, ранее не получавшие инсулин.

- 10 Многоцентровое, рандомизированное, открытое, параллельное, исследование с контролем по препарату сравнения и 3 периодами исследования предназначалось для оценки эффективности и безопасности ВІІ по сравнению с инсулином деглудеком у пациентов с СД2, получавших стабильную дозу метформина (отдельно или в комбинации с стабильной дозой ингибитора DPPIV и/или ингибитора SGLT2) в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга. Дизайн исследования являлся во многом таким же, как в описанном выше исследовании фазы 2 на пациентах с СД1, но с другой целевой популяцией пациентов и некоторыми другими соответствующими отличиями.

- 15 Популяция для указанного исследования включала пациентов, которые: имели диагностированный СД2, подвергавшийся лечению стабильной дозой метформина (отдельно или в комбинации со стабильной дозой ингибитора DPPIV и/или ингибитора SGLT2) в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга; имели возраст от 18 до 75 лет; имели исходное значение HbA1c от 7,0% до 9,5%, включительно, при скрининге; получали лечение стабильной дозой метформина (отдельно или в комбинации со стабильной дозой ингибитора DPPIV и/или ингибитора SGLT2) в течение 3 месяцев до скрининга и были готовы продолжать прием стабильной дозы на протяжении всего исследования; и имели индекс массы тела (ИМТ) от 20 до 45 кг/м<sup>2</sup>, включительно, без значительного набора или потери массы за последние 3 месяца ( $\geq 5\%$ ).

- 25 Из популяции исключали участников, которые: имели в анамнезе более 1 эпизода кетоацидоза или гиперосмолярного состояния/комы, требующей госпитализации, за 6 месяцев до скрининга; имели любые эпизоды тяжелой гипогликемии и/или незамеченной гипогликемии в течение 6 месяцев до скрининга; имели любое из следующих CV состояний: острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность класса III или IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов или нарушение мозгового кровообращения (инсульт); подвергались (бариатрической) операции по шунтированию желудка или рестриктивной бариатрической хирургии (например, Lap-Band®) до скрининга; имели острый или хронический гепатит или очевидные клинические признаки



или симптомы любой другой болезни печени, за исключением неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (т.е. пациенты с НАЖБП являлись пригодными для участия), и/или имели повышенные показатели ферментов печени, определяемые по уровню общего билирубина  $> 1,5$ х верхней границы нормы (ULN) при отсутствии синдрома Жильбера, аланинаминотрансферазе (ALT)/сывороточной глутамат-пируват-трансаминазе (SGPT)  $> 2,0$ х ULN или аспартатаминотрансферазе (AST)/сывороточной глутамат-оксалоацетат-трансаминазе (SGOT)  $> 2,0$ х ULN; имели расчетную скорость клубочковой фильтрации (pCKФ)  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; имели уровень триглицеридов натощак  $> 400$  мг/дл или не натощак  $> 600$  мг/дл; испытывали значительную потерю или набор массы тела ( $> 5\%$ ) в течение 3 месяцев до скрининга (посещение 1); имели активное или нелеченое злокачественное новообразование, или находились в стадии ремиссии клинически значимого злокачественного новообразования (кроме базально-клеточного или плоскоклеточного рака кожи) менее 5 лет, или имели повышенный риск развития рака или рецидива рака, по мнению исследователя; имели известную гиперчувствительность или аллергию на любое из исследуемых лекарственных средств или их вспомогательных веществ; имели любое другое серьезное заболевание или состояние (например, известное злоупотребление/регулярное употребление наркотиков или алкоголя или психическое расстройство), которое, по мнению исследователя, могло представлять значительный риск для пациента, мешать пациенту следовать протоколу и завершать его или мешать интерпретации данных о безопасности, эффективности или ФД; проходили переливание крови или имели тяжелую потерю крови в течение 3 месяцев до скрининга или имеют любые гематологические состояния, которые могли мешать измерению HbA1c (например, гемоглобинопатию, гемолитическую анемию, серповидно-клеточную болезнь); принимали лекарственные средства, которые могут значительно повлиять на гликемический контроль (например, ниацин [разрешено, если  $< 1,0$  г/день], секвестранты желчных кислот или пентоксифиллин); получали хроническую ( $> 14$  дней) системную глюкокортикоидную терапию (за исключением местных, внутриглазных, интраназальных и ингаляционных лекарственных средств) или получали такую терапию в течение  $> 14$  дней в течение месяца, предшествующего скринингу; принимали в настоящее время или в течение 3 месяцев до скрининга рецептурные или безрецептурные (ОТС) лекарственные средства для снижения массы тела. Из популяции исключали пациентов, которые не соглашались не начинать во время исследования диету и/или программу упражнений с целью снижения массы тела, кроме образа жизни и диетических мер для лечения диабета; получали лечение сульфонилмочевинной (SU), глитазоном, ингибитором альфа-глюкозидазы, агонистом рецептора GLP-1 или инсулином в течение 3 месяцев до скрининга, за исключением

краткосрочного использования инсулина при острых состояниях (< 14 дней в течение последних 6 месяцев до скрининга); принимали в настоящее время или в течение 1 месяца до скрининга лекарственные средства для снижения кровяного давления в дозе, которая не являлась стабильной; и являлись женщинами с детородным потенциалом, которые являлись  
5 беременными или планировали забеременеть, находились в периоде лактации/кормили грудью (включая использование молокоотсоса) или не желали воздерживаться или использовать противозачаточные средства.

Участники, принимавшие метформин (отдельно или в комбинации со стабильной дозой ингибитора DPPIV и/или ингибитора SGLT2), продолжали получать ту же дозу для  
10 обеспечения надежной оценки HbA1c при рандомизации. Если у участников развивалось состояние, которое является противопоказанием для применения метформина, ингибитора DPPIV и/или ингибитора SGLT2 (при применении во время скрининга), или они начинали получать другие агенты, которые запрещены в период между скринингом и рандомизацией, их считали непригодными и исключали из исследования до рандомизации.

15 Всех участников исследования, отвечавших критериям включения в исследование, за исключением отчетов о скрининговых клинических лабораторных оценках, оснащали датчиком LibrePro для системы флэш-мониторинга глюкозы (FGM) и активировали его при посещении 1 для исходной оценки FGM. Если у пациента определяли неисправность экрана, датчик можно было снимать и выбрасывать, или пациент мог продолжать носить  
20 датчик вплоть до 14 дней и возвращать его в учреждение для считывания и диагностики. Все подтвержденные пригодные участники должны были продолжать носить датчик вплоть до 14 дней и носить датчик при посещении 3 для удаления или приносить датчик с собой при посещении 3, если указанный визит происходил позже, чем через 14 дней после оснащения датчиком.

25 Участники проходили 3 сеанса FGM с применением системы LibrePro (Abbott) в течение 14-дневного периода до рандомизации, посещения 15 и посещения 20. Пациентам не сообщали об указанных оценках до завершения исследования.

Нагрузочная доза BIF (неделя 0, посещение 3) основывалась на исходной медиане уровня глюкозы натощак и массе тела при посещении 3. Как и в исследовании на пациентах  
30 с СД1, описанном выше, применяли стратегию нагрузочной дозы для минимизации времени, необходимого для достижения желаемого целевого гликемического ответа и достижения равновесной концентрации в течение первой недели. Нагрузочная доза представляла собой однократную дозу, увеличенную примерно в 3 раза по сравнению с ожидаемой начальной еженедельной поддерживающей дозой, рассчитанной на основе

медианы уровня глюкозы натощак и массы тела пациента в начале исследования и определенной при помощи таблицы 25 ниже.

Медиана исходного FG (мг/дл)	Медиана исходного FG <sup>a</sup> (ммоль/л)	Масса тела (кг) при посещении 3			
		≤ 80	80,1-100	100,1-120	≥ 120,1
≤ 140	≥ 7,7	3 мг	4,5 мг	6 мг	7,5 мг
141-180	7,8-10,0	6 мг	7,5 мг	10,5 мг	12 мг
181-220	10,1-12,2	9 мг	10,5 мг	12 мг	13,5 мг
> 220	> 12,2	12 мг	13,5 мг	15 мг	16,5 мг

Таблица 25. Определение нагрузочной дозы ВІF при посещении 3 с применением медианы исходного уровня глюкозы натощак и массы тела. <sup>a</sup> Преобразования из мг/дл в ммоль/л округляли для предотвращения перекрытия диапазонов пороговых значений и учета того, что глюкометр отображает 1 значащую цифру после запятой при представлении показаний в ммоль/л.

Например, если участник имел массу 83 кг и медиану FG 185 мг/дл, начальная доза ВІF составляла 10,5 мг. Указанная доза 10,5 мг представляла собой 3-кратное повышение еженедельной поддерживающей дозы, которая, как ожидали, требовалась, исходя из медианы уровня глюкозы натощак и массы тела пациента в начале исследования, т.е. исходя из массы и FG участника, его еженедельная поддерживающая доза составляла 3,5 мг. Тем не менее, для быстрого достижения целевого FG фактическую еженедельную поддерживающую дозу, вводимую через неделю после нагрузочной дозы, корректировали на основе значений FG участников и любых случаев гипогликемии в течение последующей недели, как более подробно описано ниже.

Значение FG по алгоритму “лечение до достижения цели” составляло ≤ 100 мг/дл (< 5,6 ммоль/л). Корректировку дозы для последующих еженедельных поддерживающих доз ВІF определяли на основе медианы FG по меньшей мере за 3 дня (вплоть до 7 дней), полученной за предыдущую неделю, предшествующую посещению, в соответствии с таблицей 26 ниже. Все дозы округляли до ближайших 0,25 мг.

Медиана FG (мг/дл) <sup>a</sup>	Медиана FG (ммоль/л) <sup>a,c</sup>	Неделя 1 (посещение 4) (2 <sup>ая</sup> доза)	Неделя 2 (посещение 5) (3 <sup>ья</sup> доза)	Последующая неделя <sup>c</sup>	
				Доза ≤ 5 мг	Доза > 5 мг
< 80 мг/дл, или любая ночная гипогликемия, или множественные эпизоды гипогликемии <sup>d</sup>	< 4,4 ммоль/л, или любая ночная гипогликемия, или множественные эпизоды гипогликемии <sup>d</sup>	D <sup>b</sup> - 1,5 мг	D <sup>b</sup> - 1,5 мг	D <sup>c</sup> - 1,5 мг	D <sup>c</sup> - 2 мг
80-100 мг/дл	4,4-5,5	D <sup>b</sup> - 1 мг	D <sup>b</sup> - 0,5 мг	Без изменений	Без изменений
101-140 мг/дл	5,6-7,7	Без изменений	Без изменений	D <sup>c</sup> + 0,25 мг	D <sup>c</sup> + 0,5 мг
141-180 мг/дл	7,8-10,0	D <sup>b</sup> + 3 мг	D <sup>b</sup> + 1,5 мг	D <sup>c</sup> + 0,5 мг	D <sup>c</sup> + 1 мг
> 180 мг/дл	> 10,0	D <sup>b</sup> + 5 мг	D <sup>b</sup> + 3 мг	D <sup>c</sup> + 0,75 мг	D <sup>c</sup> + 1,5 мг

**Таблица 26.** Ежедневная корректировка дозы VIF с использованием дозы предыдущей недели (D), медианы уровня глюкозы натощак и эпизодов гипогликемии. <sup>a</sup> На основе медианы уровня глюкозы натощак по меньшей мере по 3 показаниям уровня глюкозы натощак за предыдущую неделю. <sup>b</sup> D для недели 1 (посещение 4) представляла собой 1/3 начальной дозы из таблицы 1. D для недели 2 (посещение 5) представляла собой дозу для недели 1 (посещение 4). <sup>c</sup> Корректировка дозы VIF, начиная с недели 3 (посещение 6), зависела от того, составляла ли предыдущая (неделя 2) доза (D) ≤ 5 мг или > 5 мг, и дозу корректировали еженедельно вплоть до недели 12 (посещение 15), а затем на неделе 16 (посещение 17), неделе 20 (посещение 18) и неделе 24 (посещение 19). <sup>d</sup> Дозу VIF не повышали, если документировали любое значение SMBG < 70 мг/дл (< 3,9 ммоль/л) в любое время на предшествующей неделе. Если были зарегистрированы множественные эпизоды гипогликемии с SMBG < 70 мг/дл (< 3,9 ммоль/л), следовали указаниям по снижению дозы в соответствии с порядковым номером посещения. Дозу снижали на 1 мг, если наблюдали тяжелую гипогликемию (требующую посторонней помощи), или если документировали любое значение SMBG ≤ 54 мг/дл (≤ 3,0 ммоль/л) на предшествующей неделе. <sup>e</sup> Преобразования из мг/дл в ммоль/л округляли для предотвращения перекрытия диапазонов пороговых значений и учета того, что глюкометр отображает 1 значащую цифру после запятой при представлении показаний в ммоль/л.

Например, для участника, описанного выше, который получал нагрузочную дозу 10,5 мг, ожидаемая начальная еженедельная доза составляла 3,5 мг. В течение предшествующей недели участник сообщал об отсутствии гипогликемии и имел медиану FG 175 мг/дл. В соответствии с колонкой «неделя 1 (посещение 4)» таблицы 18 первая

еженедельная поддерживающая доза после нагрузочной дозы для участника составляла 6,5 мг. Таким образом, первая еженедельная доза для участника после нагрузочной дозы (т.е. посещение 4) составляла 7,5 мг. В течение недели после введения первой еженедельной поддерживающей дозы участник сообщал об отсутствии гипогликемии и имел медиану FG 163. В соответствии с колонкой «неделя 2 (посещение 5)» еженедельную дозу повышали на 1,5 мг, таким образом, вторая еженедельная поддерживающая доза составляла 8,0 мг. В течение недели после введения второй еженедельной поддерживающей дозы участник имел медиану FG 133 мг/дл. В соответствии с колонкой «последующая неделя» еженедельную поддерживающую дозу повышали на 0,5 мг, таким образом, третья еженедельная поддерживающая доза составляла 8,5 мг. Корректировки дозы для всех последующих недель определяли с использованием столбца «последующая неделя», как описано выше для третьей еженедельной поддерживающей дозы.

Рассматривали дополнительное терапевтическое вмешательство для пациентов, у которых после рандомизации развивалась тяжелая, персистирующая гипергликемия, на основе следующих критериев (FDA 2008):

- a) средний FG > 270 мг/дл (> 15,0 ммоль/л) за любой 2-недельный или более долгий период в течение первых 6 недель после рандомизации; или
- b) средний FG > 240 мг/дл (> 13,3 ммоль/л) за любой 2-недельный или более долгий период с недели 6 по неделю 12 после рандомизации; или
- c) средний FG > 200 мг/дл (> 11,1 ммоль/л) за любой 2-недельный или более долгий период после недели 12.

Исследователи сначала убеждались, что у пациента нет острого состояния, вызывающего тяжелую гипергликемию, и что после первых 12 недель исследования пациент полностью соблюдал назначенный терапевтический режим. По итогам консультации с пациентом исследователь принимал решение о подходящем вмешательстве для снижения уровня глюкозы (вмешательство посредством резервной терапии) после рассмотрения соответствующих клинических критериев. См. таблицу в Разделе 6.5 для определения разрешенных лекарственных средств. Пациенты, получавшие новое вмешательство для лечения гипергликемии, также продолжали получать ИП в течение оставшегося периода исследования.

Инсулин деглудек вводили в начальной дозе 10 IU/день, как указано в маркировке одобренного продукта. Последующие корректировки дозы определяли и вводили, как описано выше для исследования фазы 2 на пациентах с СД1.

Результаты моделирования испытываемой схемы подбора дозы подтверждали не меньшую эффективность изменения уровня HbA1c от исходного уровня для ВГ по сравнению с инсулином деглудеком.

### Исследования фазы 3.

Разработанное многоцентровое, рандомизированное, параллельное исследование с контролем по препарату сравнения, применением алгоритма «лечение до достижения цели» и 3 периодами исследования включало периоды скрининга/введения, лечения и последующей оценки безопасности. Планируемые периоды лечения составляли 26, 52 и 78 недель. Популяции пациентов включали: пациентов с СД2, ранее получавших лечение ежедневным базальным инсулином (но не при помощи MDI); пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин; пациентов с СД2, получавших лечение при помощи MDI, и пациентов с СД1.

#### 10 Пациенты с СД2, получавшие лечение ежедневным базальным инсулином (но не при помощи MDI)

Многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование фазы 3 с контролем по препарату сравнения предназначалось для оценки эффективности и безопасности ВІІ по сравнению с инсулином деглудеком у участников с СД2, получавших лечение базальным инсулином. Исследование состояло из 3-недельного периода скрининга/введения, 78-недельного периода лечения и 5-недельного периода последующей оценки безопасности. Первичным результатом являлось изменение уровня HbA1c от исходного уровня на неделе 26.

Участники являлись пригодными для включения в исследование только, если они соответствовали заранее установленным критериям включения, включая следующие: 1. Имели возраст по меньшей мере 18 лет на момент скрининга (или старше в соответствии с местным законодательством); 2. Имели диагноз СД2 в соответствии с критериями ВОЗ и в настоящее время получали лечение базальным инсулином; 4. Имели значение HbA1c 6,5%-10%, включительно, при скрининге; 5. Получали один из следующих стабильных, по мнению исследователя, режимов инсулинотерапии, применяемых в соответствии с информацией на этикетке местного продукта, с безинсулиновой терапией диабета или без нее (вплоть до 3 из следующих: ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP-4); ингибиторы SGLT2; метформин; ингибиторы альфа-глюкозидазы, агонисты рецептора GLP-1) по меньшей мере за 90 дней до скрининга: инсулин деглудек U100 или U200 один раз в день; инсулин гларгин U100 или U300 один раз в день; инсулин детемир U100 один или два раза в день или человеческий инсулин НПХ один или два раза в день; 6. Имели индекс массы тела менее или равный 45 кг/м<sup>2</sup> при скрининге.

Участников исключали из исследования, если был применен любой из следующих критериев: 1. По мнению исследователя, имели значительный набор или потерю массы за последние 3 месяца (например,  $\geq 5\%$ ); 2. Имели диагноз СД1, латентный аутоиммунный

диабет или определенный тип диабета, отличный от СД2 (например, моногенный диабет, болезни экзокринной части поджелудочной железы, диабет, индуцированный лекарственными средствами или химическими веществами); 3. Получали в настоящее время или в любое время в течение последних 6 месяцев до скрининга любую из следующих

5 инсулинотерапий (не во время беременности), за исключением краткосрочного лечения острых состояний, и вплоть до 4 непрерывных недель: прандиальный инсулин, смеси инсулинов, ингаляционный инсулин, инсулин U-500 или непрерывная подкожная инфузионная инсулинотерапия; 4. Получали любые из следующих неразрешенных лекарственных средств от диабета в течение 90 дней до скрининга: глиниды,

10 сульфонилмочевины, прамлинтид или тиазолидиндионы; 5. Имели в анамнезе более 1 эпизода кетоацидоза или гиперосмолярного состояния/комы, требующей госпитализации, за 6 месяцев до скрининга; 5. Получали хроническую (> 14 дней) системную глюкокортикоидную терапию (за исключением заместительной терапии при надпочечниковой недостаточности; местных, внутриглазных, интраназальных или

15 ингаляционных лекарственных средств или внутрисуставных инъекций) или получали такую терапию в течение > 14 дней в течение месяца, предшествующего скринингу; 6. Сердечно-сосудистый: имели сердечную недостаточность класса IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов или любое из следующих CV состояний в последние 3 месяца до скрининга: острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового

20 кровообращения (инсульт) или коронарное шунтирование; 7. Желудочно-кишечный: подвергались (бариатрической) операции по шунтированию желудка, рестриктивной бариатрической хирургии (например, Lap-Band®) или рукавной резекции желудка в течение 1 года до скрининга; 8. Печеночный: имели острый или хронический гепатит, цирроз или очевидные клинические признаки или симптомы любой другой болезни печени, за исключением НАЖБП (т.е. участники исследования с НАЖБП являлись пригодными для

25 участия), и/или имели повышенные показатели ферментов печени, как определено центральной лабораторией при скрининге, и как указано ниже: уровень общего билирубина > 2x ULN; ALT/сывороточная глутамат-пируват-трансаминаза > 2,5x ULN; AST/сывороточная глутамат-оксалоацетат-трансаминаза > 2,5x ULN или ALP > 2,5x ULN;

30 9. Почечный: имели трансплантацию почки в анамнезе, в настоящее время получали почечный диализ или имели рСКФ < 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанную по уравнению СКД-ЕРІ, как определено центральной лабораторией при скрининге; 10. Имели активное или нелеченое злокачественное новообразование, или находились в стадии ремиссии клинически значимого злокачественного новообразования (кроме базально-клеточного или

35 плоскоклеточного рака кожи) менее 5 лет, или имели повышенный риск развития рака или

рецидива рака, по мнению исследователя; 10. Имели известную гиперчувствительность или аллергию на любое из исследуемых лекарственных средств или их вспомогательных веществ; 11. Имели любое другое серьезное заболевание или состояние (например, известное злоупотребление наркотиками или алкоголем или психическое расстройство), которое, по мнению исследователя, могло представлять значительный риск для участника исследования, мешать участнику исследования следовать протоколу и завершать его; 11. Имели доказательства текущего или недавнего, в пределах 6 месяцев, анамнеза любых расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, любой степени тяжести, как это определено в Диагностико-статистическом руководстве по психическим расстройствам-5 (DSM-5), по мнению исследователя, за исключением расстройств, связанных с употреблением никотина или кофеина; 12. Гематологический: проходили переливание крови или имели тяжелую потерю крови в течение 90 дней до посещения 1 (неделя -3) или имели известную гемоглобинопатию, гемолитическую анемию, серповидно-клеточную болезнь или любые другие признаки аномалий гемоглобина, которые, как известно, мешают измерению уровня HbA1c, по мнению исследователя.

Участников, отвечавших критериям включения, случайным образом распределяли в отношении 2:1 (BIF : инсулин деглудек) в следующие группы лечения: BIF: введение один раз в неделю и инсулин деглудек: введение один раз в день. Общая продолжительность участия в исследовании для каждого участника, включая скрининг и периоды наблюдения после лечения, составляла примерно 86 недель и включала следующие периоды исследования: период исследования I: период скрининга и вводный период, 3 недели; период исследования II: период лечения, 78 недель, и период исследования III: период последующей оценки безопасности, 5 недель.

BIF вводили один раз в неделю примерно в одно и то же время и день каждую неделю с применением шприца-ручки, предварительно заполненного инсулином (с шагом 5 единиц). В случае пропуска дозы ее следовало ввести как можно скорей, если до следующей запланированной дозы оставалось по меньшей мере 3 дня (72 ч). Если до следующей запланированной дозы оставался интервал менее 3 дней, пропущенную дозу не вводили, а следующую дозу вводили в обычный запланированный день. Затем в каждом случае участники возобновляли свой обычный график дозирования один раз в неделю. При необходимости день еженедельного введения изменяли, если последнюю дозу вводили по меньшей мере за 3 дня до него.

Инсулин деглудек (U100) вводили ежедневно примерно в одно и то же время с применением имеющихся в продаже шприцов-ручек, предварительно заполненных инсулином (с шагом 1 единица).



Для ВІF максимальное количество единиц на инъекцию в шприце-ручке, предварительно заполненной ВІF, составляло 400 единиц. Дозы более 400 единиц в неделю (примерно 57 единиц базального инсулина в день [ $57 \times 7 \text{ дней} = 399$ ]) требовали более 1 инъекции. Максимальная разовая нагрузочная доза в указанном исследовании составляла 1600 единиц, а максимальная недельная доза составляла 1400 единиц.

Для инсулина деглудека максимальное количество единиц на инъекцию инсулина деглудека (U100) составляло 80 единиц. Для участников, которым требовалось  $> 80$  единиц в день, требовалось более 1 инъекции для введения полной ежедневной дозы инсулина деглудека.

В обоих способах лечения участников инструктировали чередовать места инъекций от одной инъекции к другой, даже при инъекции в одну и ту же область.

Начальную и еженедельную дозы ВІF или ежедневную дозу инсулина деглудека для участников определяли на основе обычной ежедневной дозы базального инсулина для участников до рандомизации. Начальные дозы определяли на основе конкретного базального инсулина, получаемого до исследования, с учетом пересчета единиц для разных типов инсулина и режимов дозирования инсулина. Для участников, чьи режимы дозирования базального инсулина до исследования обычно корректировали до более традиционных режимов дозирования базального инсулина (U-100) один раз в день (например, НПХ два раза в день или гларгин U-300 один раз в день), общую ежедневную дозу снижали на 20% перед умножением на 7 для получения эквивалента еженедельной дозы.

Применяемые алгоритмы дозирования и подбора дозы основывались на назначении участнику лечения либо ВІF, либо инсулином деглудеком, как более подробно описано ниже. Участников инструктировали не принимать их базальный инсулин, принимаемый до исследования, в день рандомизации, поскольку в учреждении им вводили дозу назначенного для исследования инсулина.

В обеих группах лечения проводили корректировку дозы инсулина для достижения и поддержания целевого FBG на уровне 80-120 мг/дл на протяжении всего исследования. Активный подбор дозы проводили в обеих группах лечения между посещениями 3-15 (недели 0-12), которые обозначали как период подбора дозы, с целью достижения стабилизации дозы инсулина к посещению 15 (неделя 12) с ежемесячными корректировками в течение поддерживающего периода, включающего посещения 15-38 (недели 12-78).

Участники обеих лечебных групп ежедневно проводили самоконтроль FBG. Необходимо было получать как минимум 3 показания FBG в разные дни каждую неделю,

чтобы исследователи могли проанализировать данные и внести корректировки в дозу с применением алгоритмов подбора дозы инсулинов, вводимых один раз в неделю или один раз в день. Медиану FBG для применения для определения корректировки дозы, начиная с посещения 6 (неделя 3), получали из 3 последних значений FBG на предыдущей неделе.

5 Медиана представляла собой среднее значение, когда 3 значения располагались в порядке возрастания или убывания. Например, если значения FBG участника за последние 3 последовательных дня составляли 180, 202 и 190, медиана равнялась 190. Если у участника имелось только 2 показания FBG за неделю, то для определения корректировки дозы применяли меньшее из показаний. Если было доступно только одно измерение FBG, 10 определение необходимости изменения дозы на основе только одного значения FBG оставалось на усмотрение исследователя.

При определении любых корректировок дозы (в любой группе лечения) исследователь проверял, испытывал ли участник какие-либо задокументированные эпизоды гипогликемии. Если у участника наблюдали любой задокументированный уровень 15  $BG \leq 70$  мг/дл ( $\leq 3,9$  ммоль/л) на предыдущей неделе, дозу не повышали. Кроме того, при соответствии критериям снижения дозы при гипогликемии базальную дозу предыдущей недели снижали, как более подробно описано ниже.

В данном разделе приведены инструкции в отношении VIF по началу дозирования при посещении 3 (неделя 0), введению ежедневной дозы при посещении 4 (неделя 1) и 20 последующим корректировкам дозирования/дозы на протяжении всего периода лечения.

При посещении для рандомизации (неделя 0) начальную дозу определяли на основе FBG за неделю до рандомизации. Для участников с  $FBG > 120$  мг/дл следовали инструкциям в таблице 27, а для участников с  $FBG \leq 120$  мг/дл следовали инструкциям в таблице 20. Примечание: если участник принимал НПХ два раза в день или гларгин U300, при 25 определении обычной ежедневной дозы базального инсулина, получаемого до исследования, перед расчетом начальной еженедельной дозы дозу базального инсулина, получаемого до исследования, снижали на 20%.

Стадия	Действие	Пример участника А (FBG > 120 мг/дл)
1.	Определите обычную предшествующую ежедневную базальную дозу во вводном периоде	30 единиц/день
2.	Рассчитайте начальную еженедельную дозу (обычная ежедневная доза, умноженная на 7 и округленная до ближайших 10)	210 единиц/неделя
3.	Умножьте начальную еженедельную дозу на 3 для определения нагрузочной дозы	Нагрузочная доза 630 единиц

Таблица 27. Расчет нагрузочной дозы VIF для участников с  $FBG > 120$  мг/дл.

Нагрузочная доза не должна была превышать дозу 1600 единиц. Если рассчитанная нагрузочная доза составляла  $> 1600$  единиц, максимальную нагрузочную дозу, составляющую 1600 единиц, вводили в качестве однократной дозы при посещении 3 (неделя 0).

Стадия	Действие	Пример участника В (FBG $\leq$ 120 мг/дл)
1.	Посмотрите обычную предшествующую ежедневную базальную дозу во вводном периоде	30 единиц/день
2.	Рассчитайте начальную еженедельную дозу (обычная ежедневная доза, умноженная на 7 и округленная до ближайших 10)	210 единиц/неделя

5 Таблица 28. Расчет начальной еженедельной дозы ВIF для участников с FBG  $\leq$  120 мг/дл. Максимальная еженедельная доза не должна была превышать 1400 единиц. Если рассчитанная еженедельная доза составляла более 1400 единиц, назначали только 1400 единиц.

10 Посещение 4 (неделя 1): начальная еженедельная доза. Если участник испытывал гипогликемию на предыдущей неделе и соответствовал любому из критериев снижения дозы, перечисленных в таблице 29, из начальной еженедельной дозы вычитали 40 единиц для получения дозы для введения при посещении 4 (неделя 1).

Критерии снижения дозы при гипогликемии на основе значений ВG	Снижение единичной дозы
$\geq 3$ эпизодов $\leq 70$ мг/дл ( $\leq 3,9$ ммоль/л)	40 единиц
$\geq 1$ ночного эпизода $\leq 70$ мг/дл (3,9 ммоль/л)	
$\geq 1$ эпизода $< 54$ мг/дл (3,0 ммоль/л)	
Любая подтвержденная тяжелая гипогликемия	

Таблица 29. Снижение дозы ВІF при гипогликемии.

В случае несоответствия критериям снижения дозы при гипогликемии вводили начальную еженедельную дозу.

5 Следующие стадии представляют собой пример расчета начальной еженедельной дозы при посещении 4 (неделя 1).

Стадия	Действие	Пример пациента В
1.	Посмотрите расчеты начальной еженедельной дозы при посещении 3 (неделя 0)	210 единиц/день
2.	<p>Определите, соблюдался ли какой-либо из критериев снижения дозы при гипогликемии за предшествующую неделю (таблица 21):</p> <p>Если да, вычтите 40 единиц из начальной еженедельной дозы</p> <p>Если нет, введите начальную еженедельную дозу.</p>	<p>а. Если соблюдается критерий снижения дозы при гипогликемии,</p> <p>➤ доза недели 1 = 210 - 40 = 170 единиц/неделя</p> <p>б. Если не соблюдается ни один из критериев снижения дозы при гипогликемии, доза недели 1 = 210 единиц/неделя</p>

Таблица 30. Пример расчета начальной еженедельной дозы.

10 Посещение 5 (неделя 2): подбор дозы до недели 77. Если у участника наблюдали любую задокументированную гипогликемию ( $BG \leq 70$  мг/дл) на предыдущей неделе, дозу не повышали. Если участник испытывал гипогликемию на предыдущей неделе и отвечал критерию снижения дозы, как описано в таблице 29, из предыдущей еженедельной дозы вычитали 40 единиц.

15 Если не наблюдали  $BG \leq 70$  мг/дл, применяли медиану FBG за предыдущую неделю для определения корректировки дозы по алгоритму подбора дозы из таблиц 31, 32 или 33, в зависимости от ситуации, с учетом медианы FBG участника на неделе перед рандомизацией и/или дозы базального инсулина, получаемого до исследования. Как указано в таблицах 31-33, если медиана FBG находилась в пределах целевого диапазона от 80 до 120 мг/дл, включительно, не изменяли дозу по сравнению с предыдущей неделей.

Медиана FBG		Корректировка дозы ВІF
мг/дл	ммоль/л	единицы
< 80	< 4,4	(-) 20 единиц (снижение)
80-120	4,4-6,6	Без изменений дозы
121-140	6,7-7,7	(+) 20 единиц (повышение)
> 140	> 7,7	(+) 40 единиц (повышение)

Таблица 31. Корректировки дозы ВІF для участников, не описанных ниже с таблицах 32 или 33.

Для участников исследования, вступавших в исследование с медианой FBG  $\leq 120$  мг/дл или дозой базального инсулина, получаемого до исследования,  $\geq 10$  единиц/день и  $< 20$  единиц/день, исследователь корректировал дозу ВІФ в соответствии с таблицей 32.

Медиана FBG		Корректировка дозы ВІФ
мг/дл	ммоль/л	единицы
$< 80$	$< 4,4$	(-) 20 единиц (снижение)
80-120	4,4-6,6	Без изменений дозы
121-140	6,7-7,7	(+) 10 единиц (повышение)
$> 140$	$> 7,7$	(+) 20 единиц (повышение)

5 Таблица 32. Корректировка дозы ВІФ для участников с медианой FBG  $\leq 120$  мг/дл или дозой базального инсулина, получаемого до исследования,  $\geq 10$  единиц/день и  $< 20$  единиц/день.

Для участников исследования, вступавших в исследование с дозой базального инсулина, получаемого до исследования,  $< 10$  единиц/день, исследователь корректировал дозу ВІФ в соответствии с таблицей 33.

Медиана FBG		Корректировка дозы ВІФ
мг/дл	ммоль/л	единицы
$< 80$	$< 4,4$	(-) 20 единиц (снижение)
80-120	4,4-6,6	Без изменений дозы
121-140	6,7-7,7	(+) 5 единиц (повышение)
$> 140$	$> 7,7$	(+) 10 единиц (повышение)

10 Таблица 33. Корректировка дозы ВІФ для участников с дозой базального инсулина, получаемого до исследования,  $< 10$  единиц/день.

В данном разделе приведены инструкции по дозированию инсулина деглудека для начала дозирования при посещении 3 (неделя 0), введения ежедневной дозы при посещении 4 (неделя 1) и последующих корректировок дозирования/дозы на протяжении всего периода лечения.

15 Посещение 3 (неделя 0): посещение для рандомизации. Определение дозы инсулина деглудека на основе эквивалента дозы инсулина, получаемого до исследования. Для расчета эквивалентной дозы инсулина деглудека, которую участник должен был вводить один раз в день, следовали инструкциям из таблицы 34. Примечание: если участник принимал НПХ два раза в день или гларгин U300, при определении ежедневной дозы инсулина деглудека для начала исследования дозу базального инсулина, получаемого до исследования, снижали на 20%.

20

Стадия	Действие	Пример участника С Инсулин до исследования: гларгин, U100 20 единиц один раз в день	Пример участника D Инсулин до исследования: НПХ, 10 единиц два раза в день
1.	Определите обычную предшествующую ежедневную базальную дозу во вводном периоде	30 единиц/день	10 единиц × 2 = 20 единиц/день
2.	Определите ежедневную дозу инсулина деглудек	210 единиц/неделя	20 единиц – [20 × 0,2] единиц = 20 единиц – 4 единицы = 16 единиц/день

Таблица 34. Эквивалентная доза инсулина деглудека.

С посещения 4 (неделя 1) до посещения 38 (неделя 78). Если у участника наблюдали любую задокументированную гипогликемию ( $BG \leq 70$  мг/дл) на предыдущей неделе, дозу не повышали. Если участник испытывал гипогликемию на предыдущей неделе, которая отвечала критерию снижения дозы, ежедневную дозу снижали, как описано в таблице 35.

Критерии снижения дозы при гипогликемии на основе значений BG	Снижение единичной дозы
$\geq 3$ эпизодов $\leq 70$ мг/дл ( $\leq 3,9$ ммоль/л)	2-4 единицы
$\geq 1$ ночного эпизода $\leq 70$ мг/дл (3,9 ммоль/л)	
$\geq 1$ эпизода $< 54$ мг/дл (3,0 ммоль/л)	
Любая подтвержденная тяжелая гипогликемия	

Таблица 35. Критерии снижения дозы инсулина деглудека при гипогликемии

В случае несоответствия критериям снижения дозы при гипогликемии для определения корректировки дозы при помощи алгоритма подбора дозы из таблиц 36 или 37 применяли медиану FBG за предыдущую неделю. Для участников, вступавших в исследование с дозами базального инсулина, получаемого до исследования,  $\geq 10$  единиц/день, исследователь корректировал дозу инсулина деглудека в соответствии с таблицей 36 ниже.

Медиана FBG		Корректировка дозы BIF
мг/дл	ммоль/л	единицы
< 80	< 4,4	(-) 2 единицы (снижение)
80-120	4,4-6,7	Без изменений дозы
121-140	6,7-7,8	(+) 4 единицы (повышение)
141-180	7,8-10,0	(+) 6 единиц (повышение)
> 180	> 10	(+) 8 единиц (повышение)

Таблица 36. Корректировка дозы инсулина деглудека для участников с дозой базального инсулина, получаемого до исследования,  $\geq 10$  единиц/день.

Для участников, вступавших в исследование с дозами базального инсулина, получаемого до исследования, < 10 единиц/день, исследователь корректировал дозу инсулина деглудека в соответствии с таблицей 37 ниже.

Медиана FBG		Корректировка дозы BIF
мг/дл	ммоль/л	единицы
< 80	< 4,4	(-) 2 единицы (снижение)
80-120	4,4-6,7	Без изменений дозы
121-140	6,7-7,8	(+) 1 единица (повышение)
141-180	7,8-10,0	(+) 2 единицы (повышение)
> 180	> 10	(+) 3 единицы (повышение)

5 Таблица 37. Корректировка дозы инсулина деглудека для участников с дозой базального инсулина, получаемого до исследования, < 10 единиц/день.

Цели и критерии оценки исследования представлены ниже в таблице 38.

Цели	Критерии оценки
<b>Первичная</b>	
Продемонстрировать не меньшую эффективность в гликемическом контроле по сравнению с инсулином деглудеком	Изменение уровня HbA1c от исходного уровня на неделе 26
<b>Вторичные</b>	
Продемонстрировать превосходство над инсулином деглудеком по выбранным параметрам гликемического контроля	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение уровня HbA1c от исходного уровня на неделе 26</li> <li>• Частота событий клинически значимой ночной гипогликемии (&lt; 54 мг/дл или тяжелой) по сообщениям участников во время фазы лечения вплоть до недели 78</li> <li>• Длительность нахождения в диапазоне уровня глюкозы от 70 до 180 мг/дл, включительно, измеренная путем сбора данных при применении CGM до недели 26</li> </ul>
Исследовать эффективность в дополнительных параметрах гликемического контроля по сравнению с инсулином деглудеком	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение уровня HbA1c от исходного уровня на неделях 52 и 78</li> <li>• Изменение уровня глюкозы натощак от исходного уровня, измеренное на основе SMBG, на неделях 26, 52 и 78</li> <li>• Вариабельность уровня глюкозы, измеренная во время применения CGM до недель 26, 52 и 78</li> <li>• Длительность нахождения в диапазоне уровня глюкозы от 70 до 180 мг/дл, включительно, измеренная во время применения CGM до недель 52 и 78</li> <li>• Доза инсулина на неделях 26, 52 и 78</li> </ul>
Исследовать безопасность по сравнению с инсулином деглудеком	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота и количество эпизодов гипогликемии 2 и 3 уровня тяжести во время периода лечения</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение массы тела от исходного уровня до недель 26, 52 и 78</li> <li>• Длительность гипогликемии с уровнем глюкозы &lt; 54 мг/дл во время применения CGM до недель 26, 52 и 78</li> <li>• Длительность нахождения в диапазоне гипергликемии, определяемом как уровень глюкозы &gt; 180 мг/дл, во время применения CGM до недель 26, 52 и 78</li> </ul>
Оценить влияние лечения при помощи ВIF по сравнению с инсулином деглудеком на основе опросников для оценки результатов лечения пациентами	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение TRIM-D от исходного значения на неделях 26, 52 и 78</li> <li>• Изменение DTSQ от исходного значения на неделях 26, 52 и 78</li> </ul>
Исследовать влияние лечения при помощи ВIF по сравнению с инсулином деглудеком на другие показатели эффективности, безопасности и результаты лечения по оценке пациентов	<p><u>Эффективность</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Процент участников, достигших уровня HbA1c &lt; 7%, на неделях 26, 52 и 78</li> <li>• Процент участников, достигших уровня HbA1c &lt; 7%, на неделе 26 без ночной гипогликемии во время фазы лечения вплоть до недели 26</li> <li>• Процент участников, достигших уровня HbA1c ≤ 6,5%, на неделях 26, 52 и 78</li> <li>• Изменение уровня глюкозы в сыворотке натощак от исходного уровня на неделях 26, 52 и 78</li> </ul>
	<p><u>Безопасность:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота и количество эпизодов гипогликемии 2 уровня тяжести во время периода лечения</li> <li>• Частота и количество эпизодов гипогликемии 3 уровня тяжести во время периода лечения</li> <li>• Частота образования в процессе лечения антител к ВIF</li> </ul>
	<p><u>Результаты лечения по оценке пациентов</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение SIM-Q от исходного значения на неделе 26</li> <li>• Частота ответов на вопрос «Опыт введения базального инсулина: вероятность повседневного использования» на неделях 26 и 78</li> <li>• Частота ответов на вопрос «Опыт введения базального инсулина: предпочтение» на неделях 26 и 78</li> </ul>

Таблица 38. Цели и критерии оценки. Сокращения: DTSQ = опросник удовлетворенности лечением диабета, измененная версия; CGM = непрерывный мониторинг уровня глюкозы; HbA1c = гемоглобин A1c; SMBG = самоконтроль уровня глюкозы в крови; SIM-Q = опросник простоты; СД2 = диабет 2 типа; TRIM-D = инструмент оценки влияния лечения диабета на качество жизни.



Пациенты с СД2, ранее не получавшие инсулин

Открытое, рандомизированное, контролируемое исследование фазы 3 с параллельными группами предназначалось для оценки эффективности и безопасности ВІГ в качестве еженедельного базального инсулина по сравнению с инсулином деглудеком у взрослых, ранее не получавших инсулин, с СД2, недостаточно контролируемым пероральными антигипергликемическими лекарственными средствами (ОАМ), с агонистами рецептора GLP-1 или без них. Во время исследования участники продолжали получать предыдущую стабильную терапию 0-3 разрешенными неинсулиновыми лекарственными средствами от диабета.

Шприцы-ручки, предварительно заполненные инсулином, которые отображали и доставляли дозу инсулина в общих еженедельных единицах, предоставляли для подкожного введения ВІГ один раз в неделю, или, в случае ежедневных единиц, для введения инсулина деглудека один раз в день, в зависимости от рандомизированно назначенного лечения участника. В обеих группах лечения участникам предоставляли глюкометры для самоконтроля уровня глюкозы в крови, и участников инструктировали о распознавании и лечении гипогликемии и обучали выполнению задач, связанных с протоколом. Исследователи определяли дозы инсулина для участника в соответствии с протоколом и контролировали корректировки дозы для достижения целевого уровня глюкозы в крови, при этом избегая гипогликемии. Первичная конечная точка исследования представляла собой неделю 52. Продолжительность лечения составляла 52 недели, а инициирование резервной терапии начинали через 16 недель.

Исследовательская группа проводила регулярный периодический обзор заслепленных данных по безопасности (в соответствии с планом контроля безопасности на уровне исследования), а внешний комитет по мониторингу данных рассматривал расслепленные данные по безопасности, поскольку он оценивал безопасность во всех исследованиях ВІГ фазы 3.

Ключевые отличительные признаки дизайна исследования включали отличительные признаки, представленные ниже в таблице 39.

	<b>Дизайн и отличительные признаки</b>	<b>Обоснование</b>
<b>Продолжительность исследования</b>	60 недель	Указанная продолжительность обеспечивает достаточное время для стабилизации уровня глюкозы после начала дозирования и оптимизации подбора дозы при исследуемой инсулинотерапии, а

		также позволяет оценить эффективность и безопасность при длительном применении.
<b>Препарат сравнения</b>	Деглудек	Это хорошо зарекомендовавший себя базальный инсулин, вводимый в виде инъекции один раз в день. Он имеет самый длительный период полувыведения среди других имеющихся на рынке базальных инсулинов.
<b>Рандомизация</b>	1:1 (ВІF один раз в неделю : деглудек один раз в день)	
<b>Популяция пациентов</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты с СД2 <math>\geq</math> 18 лет на момент скрининга.</li> <li>• Пациенты, получающие не более 3 антигипергликемических лекарственных средств (ОАМ +/- GLP-1 RA).</li> <li>• Пациенты должны получать стабильные дозы как минимум за 3 месяца до скрининга и должны быть готовыми продолжать прием стабильных доз на протяжении всего исследования.</li> <li>• Уровень HbA1c 7,0%-10,5%, включительно.</li> <li>• Индекс массы тела (ИМТ) <math>\leq</math> 45 кг/м<sup>2</sup>, включительно, без значительного набора или потери массы за последние 3 месяца (<math>\geq</math> 5%).</li> <li>• Более подробный список критериев включения и исключения приведен ниже.</li> </ul>	Критерии позволяют оценить ВІF (по сравнению с деглудеком) у взрослых пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, получающих неинсулиновые антигипергликемические лекарственные средства, с гликемическим контролем, который варьируется от довольно хорошего до плохого на исходном уровне.
<b>Количество пациентов</b>	N = 888 LY = 444, деглудек = 444	Примерно 888 участников рандомизируют в группы, получающие ВІF и деглудек, в отношении 1:1. При допущении снижения количества на 15% к неделе 52, примерно 377 и 377 участников завершат 52-недельный курс лечения LY и деглудеком, соответственно. Основная цель

		состоит в демонстрации не меньшей эффективности при пределе 0,4%. Тем не менее, исследование рассчитано на предел NI 0,3%, чтобы соответствовать глобальным регуляторным требованиям. С учетом применения 2-стороннего уровня значимости 0,05 и предположения о 1,1% СКО, 0,3% пределе NI и отсутствии разницы между способами лечения в изменении HbA1c от исходного уровня, указанный размер выборки обеспечивает по меньшей мере 95% статистическую мощность для демонстрации не меньшей эффективности BIF по сравнению с деглудеком.
<b>Способ доставки</b>	Устройство для доставки инсулина KwikPen	Устройство KwikPen BIF аналогично устройству KwikPen BASAGLAR, которое адаптировано для доставки еженедельной дозы BIF с шагом в 5 единиц.
<b>Режим дозирования</b>	Инструкции по началу лечения и подбору дозы BIF описаны ниже и основаны на результатах исследований фаз 1 и 2 и моделировании ФК/ФД. Дозы инсулина и рекомендуемые корректировки дозы в алгоритмах дозирования приведены в соответствие с маркировкой шприц-ручки с шагом в 5 единиц. Инструкции по началу лечения и подбору дозы препарата сравнения следуют инструкциям по применению и стандартному лечению инсулином деглудеком, вводимым один раз в день.	В клинической практике применяют соответствующие руководства по определению начальной дозы и корректировки дозы для подхода «лечение до достижения цели» с применением титруемых инсулинов. Новые данные о моделировании BIF и ФК/ФД помогают осуществлять подбор дозы.

Таблица 39. Сокращения: BG = уровень глюкозы в крови; CGM = непрерывный мониторинг глюкозы; FBG = уровень глюкозы в крови натощак; FDA = Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств; FGM = флэш-мониторинг глюкозы; GLP-1 RA = агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1;

HbA1c = гликированный гемоглобин A1c; LY = BIF; MIDD = разработка лекарственных средств на основе моделей; NI = не меньшая эффективность; OAM = пероральные антигипергликемические лекарственные средства; ФД = фармакодинамика; ФК = фармакокинетика; PwT2D = люди с сахарным диабетом 2 типа; СКО = стандартное отклонение.

Критерии для включения участников в исследование включали следующие: 1. Имели возраст по меньшей мере 18 лет на момент скрининга (или старше в соответствии с местным законодательством); 2. Имели диагноз сахарный диабет 2 типа (СД2) в соответствии с критериями ВОЗ; 3. Имели исходное значение гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) от 7,0% до 10,5%, включительно, при скрининге; 4. Получали приемлемую неинсулиновую терапию диабета, которая могла включать 0-3 из следующих лекарственных средств: сульфонилмочевины, тиазолидиндионы (TZD), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера (SGLT)-2, бигуаниды (например, метформин), ингибиторы альфа-глюкозидазы или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; 5. Ранее не получали инсулин. Тем не менее, разрешено краткосрочное лечение инсулином в течение максимум 14 дней до дня скрининга, как и предшествующее лечение инсулином при гестационном диабете; 6. Имели ИМТ  $\leq 45$  кг/м<sup>2</sup> при скрининге без значительного набора или потери массы за последние 3 месяца ( $\geq 5\%$ ); 7. По мнению исследователя, хорошо мотивированы, способны и готовы научиться осуществлять инъекции самостоятельно, как это требуется для настоящего протокола.

Участников исключали из исследования, если был применен любой из следующих критериев: 1. Имели диагноз сахарный диабет 1 типа (СД1), латентный аутоиммунный диабет или определенный тип диабета, отличный от СД2 (например, моногенный диабет, болезни экзокринной части поджелудочной железы, диабет, индуцированный лекарственными средствами или химическими веществами); 2. Получали любые из следующих неразрешенных лекарственных средств от диабета в течение предшествующих 30 дней, включая глиниды, прамлинтид, базальный инсулин, прандиальный инсулин, смеси инсулинов, ингаляционные инсулины, непрерывную подкожную инфузионную терапию инсулином; 3. Имели в анамнезе более 1 эпизода кетоацидоза или гиперосмолярного состояния/комы, требующей госпитализации, за 6 месяцев до скрининга; 4. Имели любые эпизоды тяжелой гипогликемии в течение 6 месяцев до скрининга; 5. По мнению исследователя, имели незамеченную гипогликемию; 6. Сердечно-сосудистый (CV): имели сердечную недостаточность класса IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов или любое из следующих CV состояний в последние 3 месяца до скрининга:

острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения (инсульт) или коронарное шунтирование; 7. Желудочно-кишечный: подвергались (бариатрической) операции по шунтированию желудка, рестриктивной бариатрической хирургии (например, Lap-Band®) или рукавной резекции желудка в течение 1 года до скрининга или имели

5 клинически значимый гастропарез, по мнению исследователя; 8. Печеночный: имели острый или хронический гепатит, цирроз или очевидные клинические признаки или симптомы любой другой болезни печени, за исключением неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (т.е. участники исследования с НАЖБП являлись пригодными для

10 участия), и/или имели повышенные показатели ферментов печени, как определено центральной лабораторией при скрининге: уровень общего билирубина  $> 2x$  верхней границы нормы (ULN); аланинаминотрансфераза (ALT)/сывороточная глутамат-пируват-трансаминаза (SGPT)  $> 2,5x$  ULN или аспартатаминотрансфераза (AST)/сывороточная глутамат-оксалоацетат-трансаминаза (SGOT)  $> 2,5x$  ULN, щелочная фосфатаза (ALP)  $> 2,5x$  ULN; 9. Почечный: имели трансплантацию почки в анамнезе, в настоящее время получали

15 почечный диализ или имели расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)  $< 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанную по уравнению, разработанному Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек (СКД-ЕПИ), как определено центральной лабораторией при скрининге; 10. Имели активное или нелеченое злокачественное новообразование, или находились в стадии ремиссии клинически значимого

20 злокачественного новообразования (кроме базально-клеточного или плоскоклеточного рака кожи) менее 5 лет, или имели повышенный риск развития рака или рецидива рака, по мнению исследователя; 11. Имели известную гиперчувствительность или аллергию на любое из исследуемых лекарственных средств или их вспомогательных веществ; 12. Имели любое другое серьезное заболевание или состояние (например, известное злоупотребление

25 наркотиками или алкоголем или психическое расстройство), которое, по мнению исследователя, могло представлять значительный риск для участника исследования, мешать участнику исследования следовать протоколу и завершать его; 13. Имели доказательства текущего или недавнего, в пределах 6 месяцев, анамнеза любых расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, любой степени тяжести, как это определено в DSM-5, по мнению исследователя, за исключением расстройств, связанных с употреблением никотина или кофеина; 14. Гематологический: проходили

30 переливание крови или имели тяжелую потерю крови в течение 90 дней до посещения 1 (неделя -3) или имели известную гемоглобинопатию, гемолитическую анемию, серповидно-клеточную болезнь или любые другие признаки аномалий гемоглобина, которые, как известно, мешают измерению уровня HbA1c, по мнению исследователя; 15.

Получали хроническую (> 14 дней) системную глюкокортикоидную терапию (за исключением местных, внутриглазных, интраназальных или ингаляционных лекарственных средств) или получали такую терапию в течение > 14 дней в течение месяца, предшествующего скринингу.

5           Расписание и инструкции по введению ВІF и инсулина деглудека были аналогичны описанным выше для исследования фазы 3 на пациентах с СД2, получавших лечение ежедневным базальным инсулином, за исключением того, что участники настоящего исследования не получали дозу базального инсулина до исследования, поэтому применяли стандартизированную ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу, которая, как  
10           ожидали, являлась подходящей и переносимой указанной популяцией пациентов.

          Для участников, рандомизированных для приема ВІF, ожидаемая еженедельная поддерживающая доза составляла 100 U, и применяли 3-кратную нагрузочную дозу, поэтому начальная доза при посещении 4 (неделя 1) составляла 300 U. Затем определяли необходимость каких-либо корректировок еженедельных поддерживающих доз в  
15           соответствии с критериями, описанными выше для исследования фазы 3 на пациентах с СД2, получавших лечение еженедельным базальным инсулином, с учетом критериев гипогликемии, также описанных выше.

          Для участников, рандомизированных для приема инсулина деглудека, начальная доза, вводимая в день 1, составляла 10 U, а затем еженедельно осуществляли корректировки  
20           в соответствии с критериями, описанными выше для исследования фазы 3 на пациентах с СД2, получавших лечение еженедельным базальным инсулином.

Цели эффективности и безопасности, оценки и критерии оценки приведены ниже в таблице 40.

<p>Цели</p>	<p><u>Первичная:</u> Продemonстрировать не меньшую эффективность по сравнению с инсулином деглудеком в изменении уровня HbA1c от исходного уровня до недели 52 с пределом не меньшей эффективности 0,4%.</p> <p><u>Ключевые вторичные:</u> 1. Продemonстрировать не меньшую эффективность по сравнению с инсулином деглудеком в изменении уровня HbA1c от исходного уровня до недели 52 (0,4% NI) для субпопуляции участников, получавших сопутствующие пероральные антигипергликемические лекарственные средства без GLP-1 RA. 2. Продemonстрировать не меньшую эффективность по сравнению с инсулином деглудеком в изменении уровня HbA1c от исходного уровня до недели 52 (0,4% NI) для субпопуляции участников, получавших сопутствующие пероральные антигипергликемические лекарственные средства с GLP-1 RA. 3. Изменить уровень HbA1c от исходного уровня с не меньшей эффективностью к неделе 52. 4. Определить время нахождения в диапазоне (TIR) 70-180 мг/дл, включительно, измеренное при помощи CGM, к неделе 52. 5. Определить частоту событий клинически значимой ночной гипогликемии (&lt; 54 мг/дл или тяжелой) по сообщениям участников от начала исследования до недели 52.</p>	<p>Первичный показатель эффективности представляет собой HbA1c, широко используемый показатель гликемического контроля, который отражает кумулятивную историю уровней глюкозы за предшествующие 2-3 месяца. Было обнаружено, что он хорошо коррелирует с риском долгосрочных осложнений диабета. Он является общепринятой мерой для оценки сахароснижающей эффективности лекарственного средства. Другие вторичные цели предоставляют дополнительную информацию о гликемическом контроле. Для определения безопасности оценивают гипогликемию, нежелательные явления и иммуногенность.</p>
<p>Ключевые оценки безопасности</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нежелательные явления</li> <li>• Гипогликемия</li> <li>• Гиперчувствительность/реакции в месте инъекции</li> <li>• Иммуногенность</li> </ul>	

Таблица 40. Цели эффективности и безопасности, оценки и критерии оценки

5 Пациенты с СД2, получавшие лечение при помощи MDI

Открытое, рандомизированное, контролируемое исследование фазы 3 с параллельными группами предназначалось для оценки эффективности и безопасности ВІГ по сравнению с гларгином у пациентов с СД2, получавших базальный инсулин один или два раза в день и по меньшей мере две инъекции в день прандиального инсулина перед включением в исследование. Во время исследования участники продолжали получать предыдущую стабильную терапию 0-3 разрешенными неинсулиновыми лекарственными средствами от диабета.

Шприцы-ручки, предварительно заполненные инсулином, которые отображали и доставляли дозу инсулина в общих еженедельных единицах, предоставляли для подкожного введения ВІГ один раз в неделю, или, в случае ежедневных единиц, для введения инсулина гларгина один раз в день, в зависимости от рандомизированно назначенного лечения участника. В обеих группах лечения участникам предоставляли глюкометры для самоконтроля уровня глюкозы в крови, и участников инструктировали о распознавании и лечении гипогликемии и обучали выполнению задач, связанных с протоколом. Исследователи определяли дозы инсулина для участника в соответствии с протоколом и контролировали корректировки дозы для достижения целевого уровня глюкозы в крови, при этом избегая гипогликемии.

Ключевые отличительные признаки дизайна исследования включали отличительные признаки, представленные ниже в таблице 41.

	<b>Дизайн и отличительные признаки</b>	<b>Обоснование</b>
<b>Продолжительность исследования</b>	26 недель	Указанная продолжительность обеспечивает достаточное время для стабилизации уровня глюкозы после перехода с инсулинотерапии, получаемой до исследования, на исследуемые инсулины.
<b>Препарат сравнения</b>	Гларгин	Это хорошо зарекомендовавший себя базальный инсулин, вводимый в виде инъекции один раз в день.
<b>Рандомизация</b>	1:1 (ВІГ один раз в неделю : гларгин один раз в день)	
<b>Популяция пациентов</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты с СД2 <math>\geq</math> 18 лет на момент скрининга.</li> <li>• Пациенты, получающие не более 3 антигипергликемических лекарственных средств (ОАМ +/- GLP-1 RA).</li> </ul>	Критерии позволяют оценить ВІГ (по сравнению с гларгином) у взрослых пациентов с СД2, получающих базальный инсулин и прандиальный инсулин, с гликемическим контролем, который варьируется от довольно хорошего до плохого на исходном уровне.



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты, получающие базальный инсулин с по меньшей мере 2 ежедневными инъекциями прандиального инсулина, с ОАМ или GLP-1 RA или без них.</li> <li>• Уровень HbA1c 7,0%-10%, включительно.</li> <li>• Базальный инсулин один или два раза в день.</li> <li>• Более подробный список критериев включения и исключения приведен ниже.</li> </ul>	
<b>Количество пациентов</b>	<p>N = 670                  ВIF = 335, гларгин = 335</p>	<p>Примерно 670 участников рандомизируют в группы, получающие ВIF и гларгин, в отношении 1:1. При допущении снижения количества на 15% к неделе 26, примерно по 285 участников завершат 26-недельный курс лечения ВIF и гларгином. Основная цель состоит в демонстрации не меньшей эффективности при пределе 0,4% или 0,3% в зависимости от регуляторных требований. Исследование рассчитано на предел NI 0,3%, чтобы соответствовать глобальным регуляторным требованиям. С учетом применения 2-стороннего уровня значимости 0,05 и предположения о 1,1% СКО, 0,3% пределе NI и отсутствии разницы между способами лечения в изменении HbA1c от исходного уровня, указанный размер выборки обеспечивает по меньшей мере 90% статистическую мощность для демонстрации не меньшей эффективности ВIF по сравнению с гларгином.</p>
<b>Способ доставки</b>	<p>Устройство для доставки инсулина KwikPen</p>	<p>Устройство KwikPen ВIF аналогично устройству KwikPen BASAGLAR, которое адаптировано для доставки еженедельной дозы ВIF с шагом в 5 единиц.</p>

<p><b>Режим дозирования</b></p>	<p>Инструкции по началу лечения и подбору дозы ВIF описаны ниже и основаны на результатах исследований фаз 1 и 2 и моделировании ФК/ФД.</p> <p>Начальные дозы, подбор дозы, частота подбора дозы и целевые уровни ВG для лечения при помощи ВIF приведены ниже. Дозы инсулина и рекомендуемые корректировки дозы в алгоритмах дозирования приведены в соответствие с маркировкой шприц-ручки с шагом в 10 единиц.</p> <p>Инструкции по началу лечения и подбору дозы препарата сравнения следуют инструкциям по применению и стандартному лечению инсулином гларгином, вводимым один раз в день.</p>	<p>В клинической практике применяют соответствующие руководства по определению начальной дозы и корректировки дозы для подхода «лечение до достижения цели» с применением титруемых инсулинов. Новые данные о моделировании ВIF и ФК/ФД помогают осуществлять подбор дозы.</p>
---------------------------------	--	--

Таблица 41. Сокращения: ВG = уровень глюкозы в крови; CGM = непрерывный мониторинг глюкозы; FBG = уровень глюкозы в крови натощак; FDA = Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств; FGM = флэш-мониторинг глюкозы; GLP-1 RA = агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; HbA1c = гликированный гемоглобин A1c; MIDD = разработка лекарственных средств на основе моделей; NI = не меньшая эффективность; OAM = пероральные антигипергликемические лекарственные средства; ФД = фармакодинамика; ФК = фармакокинетика; PwT2D = люди с сахарным диабетом 2 типа; СКО = стандартное отклонение.

10 Критерии включения участников включали следующие критерии: 1. Имели возраст по меньшей мере 18 лет на момент скрининга (или старше в соответствии с местным законодательством); 2. Имели диагноз сахарный диабет 2 типа (СД2) в соответствии с критериями ВОЗ и в настоящее время получали лечение базальным инсулином и по меньшей мере двумя инъекциями прандиального инсулина в день; 4. Получали общий ежедневный инсулин в дозе меньше или равной 2 единицы/кг/день при скрининге; 5. Имели исходное значение гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) от 7,0% до 10%,

включительно, при скрининге; 6. Получали стабильный режим лечения одним из следующих базальных инсулинов, применяемых в соответствии с информацией на этикетке местного продукта, с безинсулиновой терапией диабета или без нее в течение по меньшей мере 90 дней до скрининга: инсулин деглудек U100 или U200 один раз в день; инсулин гларгин U100 или U300 один раз в день; инсулин детемир U100 один или два раза в день; человеческий инсулин нейтральный протамин Хагедорна один или два раза в день; 7. Получали стабильный режим лечения по меньшей мере двумя дозами в день одного из следующих инсулинов, применяемых в соответствии с информацией на этикетке местного продукта, в течение по меньшей мере 90 дней до скрининга (одну дозу прандиального инсулина вводили перед ужином): инсулин лизпро (U100 и U200); инсулин лизпро-аабс (U100 или U200); инсулин аспарт (U100; включая Фиасп и Новолог); инсулин глулизин (U100); обычный инсулин (U100); приемлемые неинсулиновые способы лечения диабета могли включать 0-3 из следующих: ингибиторы дипептидилпептидазы IV, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, бигуаниды (например, метформин) или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1. Примечание: все неинсулиновые способы лечения диабета следует применять в соответствии с соответствующей информацией на этикетке местного продукта во время скрининга, и участники должны быть готовы продолжать получать стабильную дозировку на протяжении всего исследования в соответствии с протоколом. 8. Имели ИМТ  $\leq 45$  кг/м<sup>2</sup>, включительно, без значительного набора или потери массы за последние 3 месяца ( $\geq 5\%$ ).

Критерии исключения участников включали следующие критерии: 1. По мнению исследователя, имели значительный набор или потерю массы за последние 3 месяца (например,  $\geq 5\%$ ); 2. Имели диагноз сахарный диабет 1 типа, или латентный аутоиммунный диабет, или определенный тип диабета, отличный от СД2 (например, моногенный диабет, болезни экзокринной части поджелудочной железы, диабет, индуцированный лекарственными средствами или химическими веществами); 3. Получали в настоящее время или в любое время в течение последних 90 дней любую из следующих инсулинотерапий (не во время беременности), за исключением краткосрочного лечения острых состояний, и вплоть до 4 непрерывных недель: смеси инсулинов, Affreza (ингаляционный обычный человеческий инсулин), непрерывная подкожная инфузионная инсулинотерапия, обычный инсулин U500; 4. Получали любое из следующих неразрешенных лекарственных средств от диабета в течение предшествующих 90 дней, включая глиниды, сульфонилмочевины, прамлинтид, ингибиторы альфа-глюкозидазы или тиазолидиндионы; 5. Имели в анамнезе более 1 эпизода кетоацидоза или гиперосмолярного состояния/комы, требующей госпитализации, за 6 месяцев до скрининга; 6. Имели любые

эпизоды тяжелой гипогликемии в течение 6 месяцев до скрининга; 7. По мнению исследователя, имели незамеченную гипогликемию; 8. Отсутствие намерения изменять способ использования CGM (например, начало использования, прекращение, смена устройства) во время исследования; 9. Сердечно-сосудистый (CV): имели сердечную недостаточность класса IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов или любое из следующих CV состояний в последние 3 месяца до скрининга: острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения (инсульт) или коронарное шунтирование; 10. Желудочно-кишечный: подвергались (бариатрической) операции по шунтированию желудка, рестриктивной бариатрической хирургии (например, Lap-Band®) или рукавной резекции желудка в течение 1 года до скрининга или имели клинически значимый гастропарез, по мнению исследователя; 11. Печеночный: имели острый или хронический гепатит или очевидные клинические признаки или симптомы любой другой болезни печени, за исключением неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (т.е. участники исследования с НАЖБП являлись пригодными для участия), и/или имели повышенные показатели ферментов печени, как определено центральной лабораторией при скрининге, которые являлись следующими: уровень общего билирубина  $> 2x$  верхней границы нормы (ULN), за исключением ранее диагностированной болезни Жильбера; аланинаминотрансфераза/сывороточная глутамат-пируват-трансаминаза  $> 2,5x$  ULN или аспаратаминотрансфераза/сывороточная глутамат-оксалоацетат-трансаминаза  $> 2,5x$  ULN; 12. Почечный: имели трансплантацию почки в анамнезе, в настоящее время получали почечный диализ или имели расчетную скорость клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанную по уравнению, разработанному Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек, как определено центральной лабораторией при скрининге; 13. Имели активное или нелеченое злокачественное новообразование, находились в стадии ремиссии клинически значимого злокачественного новообразования (кроме базально-клеточного или плоскоклеточного рака кожи) менее 5 лет, или имели повышенный риск развития рака или рецидива рака, по мнению исследователя; 13. Гематологический: проходили переливание крови или имели тяжелую потерю крови в течение 90 дней до посещения 1 или имели известную гемоглобинопатию, гемолитическую анемию, серповидно-клеточную болезнь или любые другие признаки аномалий гемоглобина, которые, как известно, мешают измерению уровня HbA1c, по мнению исследователя; 14. Получали хроническую ( $> 14$  дней) системную глюкокортикоидную терапию (за исключением местных, внутриглазных, интраназальных или ингаляционных лекарственных средств) или получали такую терапию в течение  $> 14$  дней в течение месяца, предшествующего скринингу.

Инструкции по началу лечения и подбору дозы ВІІ приведены ниже в таблицах 42 и 43:

Исходная медиана FPG	Начальная доза
≥ 120 мг/дл	предшествующая ежедневная базальная доза (U) x 7 x 3
≤ 120 мг/дл	предшествующая ежедневная базальная доза (U) x 7 (без множителя нагрузочной дозы)

Таблица 42. Инструкции по началу лечения при помощи ВІІ.

Медиана FBG (мг/дл)	Корректировка дозы ВІІ (единицы)	
	Исходный уровень FG ≤ 120 мг/дл или ежедневная базальная доза < 20 единиц	Исходный уровень FG > 120 мг/дл и ежедневная базальная доза ≥ 20 единиц
< 80	-10 до 20 <sup>a</sup>	-20
80-120	Без изменений	Без изменений
121-140	+10	+20
> 140	+20	+40

Таблица 43. Инструкции по определению еженедельной поддерживающей дозы ВІІ. <sup>a</sup>

- 5 Снижение может находиться в диапазоне 10-20 единиц, по усмотрению исследователя, в зависимости от значения FBG участника и других индивидуальных клинических характеристик.

Цели эффективности и безопасности, оценки и критерии оценки приведены ниже в таблице 44.

	<u>Дизайн и отличительные признаки</u>	Обоснование
Цели	<u>Первичная:</u> Продемонстрировать не меньшую эффективность по сравнению с гларгином в изменении уровня HbA1c от исходного уровня до недели 26.	Первичный показатель эффективности представляет собой HbA1c, широко используемый показатель гликемического контроля, который отражает кумулятивную историю уровней глюкозы за предшествующие 2-3 месяца. Было обнаружено, что он хорошо коррелирует с риском долгосрочных осложнений диабета. Он является общепринятой мерой для оценки сахароснижающей эффективности лекарственного средства. Другие вторичные цели предоставляют дополнительную информацию о гликемическом контроле. Для определения безопасности оценивают гипогликемию, нежелательные явления и иммуногенность.
	<u>Ключевые вторичные:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменить уровень HbA1c от исходного уровня</li> <li>• до &lt; 7% без ночной гипогликемии (&lt; 54 мг/дл или тяжелой)</li> <li>• Определить частоту событий клинически значимой ночной гипогликемии (&lt; 54 мг/дл или тяжелой) по сообщениям участников во время фазы исследования вплоть до недели 26</li> </ul>	
Ключевые оценки безопасности	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нежелательные явления</li> <li>• Гипогликемия</li> <li>• Гиперчувствительность/реакции в месте инъекции</li> <li>• Иммуногенность</li> </ul>	

Таблица 44. Цели эффективности и безопасности, оценки и критерии оценки

## 5 Пациенты с СД1

Открытое, рандомизированное, контролируемое исследование фазы 3 с параллельными группами предназначалось для оценки эффективности и безопасности ВIF по сравнению с деглудеком у участников с СД1, которые до включения в исследование получали базально-болюсную терапию при помощи MDI. Более подробное описание исследования представлено ниже в таблице 45. Выбор исследуемой популяции и инсулинового препарата сравнения подтверждали имеющимися данными об эффективности и безопасности из исследования фазы 2, описанного выше, для аналогичной популяции, в которой сравнивали ВIF и деглудек. Шприцы-ручки, предварительно заполненные инсулином, которые отображали и доставляли дозу инсулина в общих

еженедельных единицах, предоставляли для подкожного введения ВІF один раз в неделю, или, в случае ежедневных единиц, для введения инсулина деглудека один раз в день, в зависимости от рандомизированно назначенного лечения участника. В обеих группах лечения участникам предоставляли СGM в расклепленном режиме и глюкометры для контроля диабета и участников инструктировали о распознавании и лечении гипогликемии и обучали выполнению задач, связанных с протоколом. Исследователи определяли дозы инсулина для участника в соответствии с протоколом и контролировали корректировки дозы для достижения целевого уровня глюкозы в крови, при этом избегая гипогликемии.

10 Ключевые отличительные признаки дизайна исследования включали отличительные признаки, представленные ниже в таблице 45.

	<b>Дизайн и отличительные признаки</b>	<b>Обоснование</b>
<b>Продолжительность исследования</b>	52 недели	Указанная продолжительность обеспечивает достаточное время для стабилизации уровня глюкозы после перехода с инсулинотерапии, получаемой до исследования, на исследуемые инсулины.
<b>Препарат сравнения</b>	Деглудек	Это хорошо зарекомендовавший себя базальный инсулин, вводимый в виде инъекции один раз в день. Он имеет самый длительный период полувыведения среди других имеющихся на рынке базальных инсулинов.
<b>Рандомизация</b>	1:1 (ВІF один раз в неделю : деглудек один раз в день)	
<b>Популяция пациентов</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> лет,</li> <li>• СД1 в течение по меньшей мере 1 года,</li> <li>• Базально-болюсная терапия инсулином при помощи MDI,</li> <li>• Уровень HbA1c 7,0%-10%, включительно,</li> <li>• Более подробный список критериев включения и исключения приведен ниже.</li> </ul>	Критерии позволяют оценить ВІF (по сравнению с деглудеком) у взрослых пациентов с СД1, получающих базально-болюсную терапию инсулином при помощи MDI.

<p><b>Количество пациентов</b></p>	<p>N = 670 BIF = 335, деглудек = 335</p>	<p>Примерно 670 участников рандомизируют в группы, получающие BIF и деглудек, в отношении 1:1. При допущении снижения количества на 15% к неделе 26, примерно 285 и 285 участников завершат 26-недельный курс лечения BIF и деглудеком, соответственно. Основная цель состоит в демонстрации не меньшей эффективности при пределе 0,4%. Тем не менее, исследование рассчитано на предел NI 0,3%, чтобы соответствовать глобальным регуляторным требованиям. С учетом применения 2-стороннего уровня значимости 0,05 и предположения о 1,1% СКО, 0,3% пределе NI и отсутствии разницы между способами лечения в изменении HbA1c от исходного уровня, указанный размер выборки обеспечивает примерно 90% статистическую мощность для демонстрации не меньшей эффективности BIF по сравнению с деглудеком.</p>
<p><b>Способ доставки</b></p>	<p>Устройство для доставки инсулина KwikPen</p>	<p>Устройство KwikPen BIF аналогично устройству KwikPen BASAGLAR, которое адаптировано для доставки еженедельной дозы BIF с шагом в 5 единиц.</p>
<p><b>Режим дозирования</b></p>	<p>Инструкции по началу лечения и подбору дозы BIF (включая алгоритмы дозирования “лечение до достижения цели”) описаны ниже и основаны на результатах предшествующего клинического исследования и моделирования ФК/ФД. Дозы инсулина и рекомендуемые корректировки дозы в алгоритмах</p>	<p>В клинической практике применяют соответствующие руководства по определению начальной дозы и корректировки дозы для подхода «лечение до достижения цели» с применением титруемых инсулинов. Новые данные об указанном новом инсулине, вводимом один раз в неделю, и моделировании ФК/ФД помогают осуществлять подбор дозы.</p>



	дозирования приведены в соответствии с маркировкой шприц-ручки с шагом в 5 единиц. Инструкции по началу лечения и подбору дозы препарата сравнения следуют инструкциям по применению и стандартному лечению инсулином деглудеком, вводимым один раз в день.	
--	---	--

Таблица 45. Сокращения: CGM = непрерывный мониторинг глюкозы; FDA = Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств; HbA1c = гликированный гемоглобин A1c; MIDD = разработка лекарственных средств на основе моделей; NI = не меньшая эффективность; ФД = фармакодинамика; ФК = фармакокинетика; СКО = стандартное отклонение.

Критерии включения участников включали следующие критерии: 1. Имели возраст по меньшей мере 18 лет на момент скрининга (или старше в соответствии с местным законодательством); 2. Имели диагноз сахарный диабет 1 типа (СД1) в соответствии с критериями ВОЗ в течение по меньшей мере 1 года до скрининга; 3. Имели значение гемоглобина A1c (HbA1c) от 7,0% до 10%, включительно, при скрининге; 4. Получали базально-болюсную терапию аналогами инсулина при помощи MDI, применяемыми в соответствии с информацией на этикетке местного продукта, в течение по меньшей мере 90 дней до скрининга, включая: аналоги базального инсулина (гларгин U-100, гларгин U-300, деглудек, детемир) в комбинации аналогом болюсного инсулина (инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин глулизин, Фиасп, Люмжев), принимаемым во время еды; и 5. Имели ИМТ  $\leq 35,0$  кг/м<sup>2</sup>.

Критерии исключения участников включали следующие критерии: 1. Имели диагноз сахарный диабет 2 типа или латентный аутоиммунный диабет; 2. Имели в анамнезе более 1 эпизода диабетического кетоацидоза или гиперосмолярного состояния/комы, требующей госпитализации, за 6 месяцев до скрининга; 3. Имели в анамнезе более 1 эпизода тяжелой гипогликемии (определяемой как потребность в посторонней помощи из-за гипогликемии, приводящей к неврологической инвалидности) за 6 месяцев до скрининга; 4. По мнению исследователя, имели незамеченную гипогликемию; 5. Имели чрезмерную резистентность к инсулину, определяемую как получение общей ежедневной дозы инсулина  $> 1,5$

единиц/кг, во время скрининга; 6. Сердечно-сосудистый (CV): имели сердечную недостаточность класса IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов или любое из следующих CV состояний в последние 3 месяца до скрининга: острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения (инсульт) или коронарное шунтирование;

5 7. Желудочно-кишечный: подвергались (бариатрической) операции по шунтированию желудка, рестриктивной бариатрической хирургии (например, Lap-Band®) или рукавной резекции желудка в течение 1 года до скрининга; имели клинически значимый гастропарез, по мнению исследователя; 8. Печеночный: имели острый или хронический гепатит, цирроз или очевидные клинические признаки или симптомы любой другой болезни печени, за

10 исключением неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (т.е. участники исследования с НАЖБП являлись пригодными для участия), и/или имели повышенные показатели ферментов печени, как определено центральной лабораторией при скрининге, которые являлись следующими: уровень общего билирубина > 2x верхней границы нормы (ULN), аланинаминотрансфераза/сывороточная глутамат-пируват-трансаминаза > 2,5x

15 ULN, или аспаратаминотрансфераза/сывороточная глутамат-оксалоацетат-трансаминаза > 2,5x ULN, щелочная фосфатаза (ALP) > 2,5x ULN; 9. Почечный: имели трансплантацию почки в анамнезе, в настоящее время получали почечный диализ или имели расчетную скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанную по уравнению, разработанному Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек, как

20 определено центральной лабораторией при скрининге; 10. Имели активное или нелеченое злокачественное новообразование, или находились в стадии ремиссии клинически значимого злокачественного новообразования (кроме базально-клеточного или плоскоклеточного рака кожи) менее 5 лет, или имели повышенный риск развития рака или рецидива рака, по мнению исследователя; 11. Гематологический: проходили переливание

25 крови или имели тяжелую потерю крови в течение 3 месяцев до посещения 1 или имели известную гемоглобинопатию, гемолитическую анемию, серповидно-клеточную болезнь или любые другие признаки аномалий гемоглобина, которые, как известно, мешают измерению уровня HbA1c, по мнению исследователя; 12. Получали режим лечения инсулином, который включал инсулин НПХ, инсулин U-500, обычный человеческий

30 инсулин или любые предварительно смешанные инсулины, в пределах 90 дней до скрининга (посещение 1); 13. Получали человеческий инсулин в виде ингаляционного порошка (Afrezza) в пределах 90 дней до скрининга (посещение 1); 14. Получали непрерывную подкожную инфузию инсулина (CSII) в пределах 90 дней до скрининга (посещение 1); 15. Получали любые пероральные или инъекционные лекарственные

35 средства, предназначенные для лечения сахарного диабета, отличные от инсулинов, в

пределах 90 дней до скрининга (посещение 1); 16. Получали хроническую (> 14 дней) системную глюкокортикоидную терапию (за исключением заместительной терапии при надпочечниковой недостаточности; местных, внутриглазных, интраназальных или ингаляционных лекарственных средств) или получали такую терапию в течение > 14 дней в течение месяца, предшествующего скринингу.

Инструкции по началу лечения и подбору дозы ВІF (включая алгоритмы дозирования “лечение до достижения цели”) приведены ниже в таблицах 46 и 47:

Исходный FBG	Нагрузочная доза	Первая еженедельная поддерживающая доза
≤ 140 мг/дл	Предшествующая ежедневная доза (U) x 7 x 3	Предшествующая ежедневная доза (U) x 7
141-160 мг/дл	[Предшествующая ежедневная доза x 1,1-1,2 (т.е. повышение дозы на 10-20%)] x 7 x 3	[Предшествующая ежедневная доза x 1,1-1,2 (т.е. повышение дозы на 10-20%)] x 7
> 160 мг/дл	[Предшествующая ежедневная доза x 1,2-1,3 (т.е. повышение дозы на 20-30%)] x 7 x 3	[Предшествующая ежедневная доза x 1,2-1,3 (т.е. повышение дозы на 20-30%)] x 7

Таблица 46. Инструкции по определению нагрузочной дозы и первой еженедельной поддерживающей дозы.

Медиана FPG (мг/дл)	Корректировка	
	Текущая доза < 100 U	Текущая доза ≥ 100 U
< 80	Предыдущая более низкая доза	Предыдущая более низкая доза
80-120	Без изменений	Без изменений
121-150	+5 U	+10 U
151-180	+10 U	+20 U
> 180	+20 U	+30 U

10 Таблица 47. Корректировка дозы для последующих еженедельных поддерживающих доз.

Кроме того, предложены руководства по снижению дозы до предыдущей более низкой дозы при определенных явлениях гипогликемии.

Дозу инсулина деглудека подбирали до получения целевого значения FG 80-120 мг/дл с применением модифицированного алгоритма Риддла «лечение до достижения цели».

15 Цели эффективности и безопасности, оценки и критерии оценки приведены ниже в таблице 48.

	<u>Дизайн и отличительные признаки</u>	Обоснование
Цели	<u>Первичная:</u> Продемонстрировать не меньшую эффективность по сравнению с деглудеком в изменении уровня HbA1c от исходного уровня.	Первичный показатель эффективности представляет собой HbA1c, широко используемый показатель гликемического
	<u>Ключевые вторичные:</u>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменить уровень HbA1c от исходного уровня</li> <li>• Определить частоту событий клинически значимой ночной гипогликемии (&lt; 54 мг/дл или тяжелой) по сообщениям участников во время фазы исследования вплоть до недели 52</li> <li>• Определить время нахождения в диапазоне нормальной гликемии 70-180 мг/дл, включительно, измеренное путем сбора данных при применении CGM</li> </ul>	<p>контроля, который отражает кумулятивную историю уровней глюкозы за предшествующие 2-3 месяца. Было обнаружено, что он хорошо коррелирует с риском долгосрочных осложнений диабета. Он является общепринятой мерой для оценки сахароснижающей эффективности лекарственного средства. Другие вторичные цели предоставляют дополнительную информацию о гликемическом контроле. Для определения безопасности оценивают гипогликемию, нежелательные явления и иммуногенность.</p>
<p>Ключевые оценки безопасности</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипогликемия</li> <li>• Нежелательные явления</li> <li>• Аллергические реакции/реакции гиперчувствительности</li> <li>• Иммуногенность</li> <li>• Реакции в месте инъекции</li> </ul>	

Таблица 48. Цели эффективности и безопасности, оценки и критерии оценки.

Другие исследования на пациентах с СД2

В других исследованиях ключевые критерии включения участников включали предшествующий диагноз диабета, подвергавшегося лечению стабильной фоновой терапией, возраст по меньшей мере 18 лет, исходное значение HbA1c примерно 7-10% и индекс массы тела (ИМТ) 20-45 кг/м<sup>2</sup>. Критерии включения и фоновая терапия варьировались в зависимости от исследуемой популяции.

Основной целью указанных исследований являлось изучение влияния ВІF на гликемический контроль по сравнению с имеющимся на рынке базальным инсулином, таким как инсулин гларгин или инсулин деглудек. Связанным первичным критерием оценки являлась демонстрация не меньшей эффективности ВІF по сравнению с одним из указанных базальных инсулинов при изменении HbA1c от исходного уровня. Вторичные цели эффективности и безопасности могли включать следующие цели: процент участников, достигавших целевого уровня HbA1c (с гипогликемией или без нее); изменение уровня глюкозы натощак; частота эпизодов гипогликемии в период лечения; изменение массы тела; выработка антител к лекарственным средствам и критерии оценки, полученные при помощи CGM, такие как время нахождения в целевом диапазоне, выше или ниже целевого диапазона.

Участников исследования и лиц, осуществлявших уход за ними, если применимо, обучали признакам и симптомам гипергликемии и гипогликемии, а также тому, как проводить контроль уровня глюкозы в соответствии с инструкциями протокола. Они также проверяли уровень глюкозы так часто, как это было необходимо, и их инструктировали связываться с исследовательскими учреждениями в случае тяжелой, персистирующей гипергликемии или тяжелой гипогликемии между посещениями в рамках исследования. Соответствующую информацию о каждом эпизоде гипогликемии собирали в дневниках исследования.

Для принятия решений о корректировках дозы и контроля за гипергликемией и гипогликемией применяли самоконтроль уровня глюкозы в крови или непрерывный мониторинг уровня глюкозы (с применением устройства, одобренного для указанной цели). Участники, у которых развивалась тяжелая, персистирующая гипергликемия, исходя из заранее определенных пороговых значений, получали дополнительное вмешательство для снижения уровня глюкозы (или резервную терапию). Кроме того, в случаях, когда пациенты соответствовали определению повышенного риска гипогликемии, их инструктировали сначала снизить дозу ВIF согласно соответствующему алгоритму дозирования, а затем, при необходимости, прекратить прием исследуемого лекарственного средства. Исследовательскими учреждениями и участникам исследования предоставляли подробные инструкции о том, как контролировать гипергликемию и гипогликемию. Безопасность участников исследования тщательно контролировали на протяжении всего периода исследования, включая период последующей оценки безопасности.

В одном из исследований фазы 3 начальную дозу для участников, ранее не получавших инсулин, определяли на основе FG и МТ, аналогично подходу, описанному выше в исследовании фазы 2 на пациентах, ранее не получавших инсулин. Пример такого подхода описан ниже в таблице 49:

Медиана значения FG за 3 дня (мг/дл)	Масса тела (кг)			
	≤ 80	81-100	101-120	> 120
100-140	120 I.U.	200 I.U.	240 I.U.	280 I.U.
141-180	250 I.U.	280 I.U.	420 I.U.	490 I.U.
181-220	370 I.U.	420 I.U.	560 I.U.	560 I.U.
> 220	490 I.U.	560 I.U.	630 I.U.	700 I.U.

Таблица 49.

Для участников, которые ранее получали лечение базальными инсулинами, начальную дозу определяли на основе предшествующей дозы базального инсулина и данных по FG.

Корректировки дозы определяли на основе FG за предыдущую неделю. Примерный набор руководств по корректировке дозы приведен ниже в таблице 50:

Медиана значения FPG за 3 дня (мг/дл)	Корректировка дозы на основе дозы инсулина на предыдущих неделях (I.U.)		
	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4 и последующие
≤ 80	-70	-70	-14
81-100	-42	-28	Без изменений
101-140	Без изменений	Без изменений	14
141-180	120	70	28
> 180	210	120	42

Таблица 50.

В дополнение к описанным выше руководствам по корректировке дозы, основанным на FG, снижение дозы осуществляли в зависимости от возникновения любого из следующих случаев гипогликемии: множественные зарегистрированные эпизоды гипогликемии с SMBG < 70 мг/дл; тяжелая гипогликемия (требующая посторонней помощи) и/или подтвержденная гипогликемия ≤ 54 мг/дл на предшествующей неделе. Кроме того, дозу не повышали, если документировали любое значение SMBG < 70 мг/дл в любое время на предшествующей неделе.

Дополнительное исследование предназначалось для испытания режимов дозирования, предназначенных для обеспечения более простых руководств по дозированию при сохранении достижения желаемых целевых гликемических показателей, хоть и потенциально более постепенно, и без повышения риска гипогликемии.

Первая доза, вводимая в указанных исследованиях, отличалась для участников, ранее не получавших инсулин, по сравнению с участниками, ранее получавшими лечение ежедневным базальным инсулином. Начальная доза для участников, ранее не получавших инсулин, составляла примерно 70 I.U. Участники, ранее получавшие лечение базальным инсулином, получали нагрузочную дозу, рассчитанную на основе пересчета 1 к 1 единиц их предшествующей ежедневной дозы инсулина в еженедельную дозу, умноженную на коэффициент 3. Например, участники, получавшие 30 I.U. ежедневного гларгина, получали нагрузочную дозу BIF 630 I.U. (30 I.U. × 7 дней × 3). Указанная стратегия нагрузочной дозы предназначалась для достижения эффективного воздействия для снижения транзиторной гипергликемии в течение указанного переходного периода.

Последующие еженедельные корректировки дозы для всех участников проводили на основе значений FG, как показано ниже в таблице 51:

<b>Значение FG (мг/дл)</b>	<b>Корректировка дозы (I.U.)</b>
< 54	-28
55-70	-14
71-100	Без изменений
101-125	14
> 125	28

Таблица 51.

Кроме того, осуществляли снижение дозы в зависимости от возникновения любого из следующих случаев гипогликемии: множественные зарегистрированные эпизоды гипогликемии с SMBG < 70 мг/дл; тяжелая гипогликемия (требующая посторонней помощи) и/или подтвержденная гипогликемия  $\leq 54$  мг/дл на предшествующей неделе. Кроме того, дозу не повышали, если документировали любое значение SMBG < 70 мг/дл в любое время на предшествующей неделе.

**Последовательности**

**SEQ ID № 1**

10	20	30	40	50	60
FVNQHLCGSHLVEALELVCGERGFHYGGGGGGSGGGGGIVEQCCTSTCSLDQLENYCGGG					
70	80	90	100	110	120
GGQGGGGQGGGGQGGGGGECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS					
130	140	150	160	170	180
HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG					
190	200	210	220	230	240
LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP					
250	260	270	280	290	
ENNYKTTTPMLDSDGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG					



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ обеспечения гликемического контроля у нуждающегося в этом субъекта с диабетом, включающий:

а) введение указанному субъекту начальной дозы еженедельного базального инсулина-Fc (BIF) в соответствии со следующими критериями:

i) начальная доза представляет собой нагрузочную дозу, если субъект:

a. ранее не получал инсулин;

b. имеет диабет 2 типа (СД2) и уровень глюкозы натощак (FG) > 120 мг/дл;  
или

c. имеет диабет 1 типа (СД1);

ii) начальная доза представляет собой еженедельную поддерживающую дозу, если субъект имеет СД2, но не соответствует критериям, указанным выше в пунктах a. или b.; и

b) введение указанному субъекту одной или более еженедельных поддерживающих доз один раз в неделю, начиная через одну неделю после введения начальной дозы.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная начальная доза представляет собой нагрузочную дозу, которая в 3 раза превышает ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу.

3. Способ по любому из п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанный субъект ранее не получал инсулин, и указанная нагрузочная доза составляет 300 U.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и FG > 120 мг/дл, и отличающийся тем, что указанная ожидаемая еженедельная поддерживающая доза примерно в 7 раз превышает ежедневную дозу базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи BIF.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

а) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:

i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла < 80 мг/дл;

ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;

- iii) дозу повышают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или
- iv) дозу повышают на 40 единиц, если медиана FG субъекта составляла > 140 мг/дл;
- 5 b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется: либо ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, если поддерживающая доза представляет собой начальную дозу ВIF; либо предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.
- 10 6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что до начала лечения при помощи ВIF указанный субъект получал лечение > 10 единицами базального инсулина в день.
7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что до начала лечения при помощи ВIF указанный субъект получал лечение > 20 единицами базального инсулина в день.
- 15 8. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и до начала лечения при помощи ВIF имел исходный  $FG \leq 120$  мг/дл и/или получал лечение < 20 единицами базального инсулина в день, и отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:
- 20 a) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:
- 25 i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла < 80 мг/дл;
- ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;
- 30 iii) дозу повышают на 10 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или
- iv) дозу повышают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла > 140 мг/дл;
- b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.
- 35

9. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и до начала лечения при помощи ВIF получал лечение  $< 10$  единицами базального инсулина в день, и при этом каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

- 5           а) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:
- 10           i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл;
- ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;
- iii) дозу повышают на 5 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или
- 15           iv) дозу повышают на 10 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл;
- b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

20           10. Способ по любому из пп. 5-9, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если на предыдущей неделе у субъекта наблюдали эпизод уровня глюкозы в крови  $< 70$  мг/дл.

              11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу повышают на 40 единиц, если на предыдущей

25           неделе у субъекта наблюдали любое из следующих событий:

- a)  $\geq 3$  эпизодов уровня глюкозы в крови  $\leq 70$  мг/дл;
- b)  $\geq 1$  эпизода ночного уровня глюкозы в крови  $\leq 70$  мг/дл;
- c)  $\geq 1$  эпизода уровня глюкозы в крови  $\leq 54$  мг/дл; или
- d) любой эпизод тяжелой гипогликемии.

30           12. Способ по любому из пп. 5-11, отличающийся тем, что указанный субъект не получал лечение при помощи MDI.

              13. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и получает лечение при помощи ВIF, и при этом каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

- a) если еженедельная поддерживающая доза представляет собой начальную дозу ВІF, еженедельная поддерживающая доза примерно в 7 раз превышает ежедневную дозу базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВІF;
- 5 b) если еженедельная поддерживающая доза не представляет собой начальную дозу ВІF, и субъект имеет либо исходный  $FG \leq 120$  мг/дл, либо ежедневную базальную дозу до начала лечения при помощи ВІF  $< 20$  единиц, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии со следующими критериями:
- 10 i) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают на 10-20 единиц;
- ii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
- iii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 10 единиц;
- 15 iv) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 20 единиц;
- c) если еженедельная поддерживающая доза не представляет собой начальную дозу ВІF, и если субъект имеет исходный  $FG > 120$  мг/дл и базальную дозу  $\geq 20$  единиц/день до начала лечения при помощи ВІF, еженедельная поддерживающая
- 20 доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии со следующими критериями:
- i) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают на 20 единиц;
- 25 ii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
- iii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 20 единиц;
- iv) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 40 единиц.
- 30 14. Способ по любому из п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и при этом указанную нагрузочную дозу определяют в соответствии со следующими критериями:
- a) если исходный FG субъекта составляет  $\leq 140$  мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при
- 35 помощи ВІF)  $\times 7 \times 3$ ;

b) если исходный FG субъекта составляет 140-160 мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 10-20%) x 7 x 3;

5 c) если исходный FG субъекта составляет > 160 мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 20-30%) x 7 x 3.

15. Способ по любому из пп. 1-2 или п. 14, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и при этом указанную первую еженедельную поддерживающую дозу для субъекта выбирают в соответствии со следующими критериями:

10 a) если исходный FG субъекта составляет  $\leq$  140 мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF) x 7;

b) если исходный FG субъекта составляет 140-160 мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 10-20%) x 7;

15 c) если исходный FG субъекта составляет > 160 мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 20-30%) x 7.

20 16. Способ по любому из пп. 1-2 или пп. 14-15, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и при этом указанные вторую и последующие еженедельные поддерживающие дозы для субъекта выбирают в соответствии со следующими критериями:

a) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла < 80 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают до предыдущей более низкой дозы;

25 b) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;

c) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-150 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 5 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла < 100 U; либо на 10 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq$  100 U;

30 d) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 151-180 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 10 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла < 100 U; либо на 20 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq$  100 U;

е) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 180$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 20 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $< 100$  U; либо на 30 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U.

5 17. Способ по любому из пп. 13-16, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев гипогликемии, как полагают, связанных с ВІІ, а не с прандиальным инсулином субъекта.

10 18. Способ по любому из пп. 13-17, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев ночной гипогликемии.

19. Способ по любому из пп. 13-18, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев тяжелой гипогликемии.

15 20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что указанную необходимость каких-либо корректировок еженедельной поддерживающей дозы определяют: каждую неделю в течение первых 12 недель после начала лечения при помощи ВІІ; и далее каждые 4 недели.

20 21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что указанный способ включает улучшение гликемического контроля у пациента.

22. ВІІ для применения для лечения диабета, отличающийся тем, что указанное лечение включает обеспечение гликемического контроля путем:

а) введения указанному субъекту начальной дозы ВІІ в соответствии со следующими критериями:

25 i) начальная доза представляет собой нагрузочную дозу, если субъект:

- а. ранее не получал инсулин;
- б. имеет СД2 и  $FG > 120$  мг/дл; или
- с. имеет СД1;

30 ii) начальная доза представляет собой еженедельную поддерживающую дозу, если субъект имеет СД2, но не соответствует критериям, указанным выше в пунктах а. или б.; и

б) введения указанному субъекту одной или более еженедельных поддерживающих доз один раз в неделю, начиная через одну неделю после введения начальной дозы.

23. ВIF для применения по п. 22, отличающийся тем, что указанная начальная доза представляет собой нагрузочную дозу, которая в 3 раза превышает ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу.

5 24. ВIF для применения по любому из п. 22 или п. 23, отличающийся тем, что указанный субъект ранее не получал инсулин, и указанная нагрузочная доза составляет 300 U.

10 25. ВIF для применения по п. 23, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и  $FG > 120$  мг/дл, и при этом указанная ожидаемая еженедельная поддерживающая доза примерно в 7 раз превышает ежедневную дозу базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF.

26. ВIF для применения по любому из пп. 22-25, отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

15 а) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:

20 i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл;

ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;

iii) дозу повышают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл, или

25 iv) дозу повышают на 40 единиц, если медиана FG субъекта составляла  $> 140$  мг/дл;

30 б) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется: либо ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, если поддерживающая доза представляет собой начальную дозу ВIF; либо предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

27. ВIF для применения по любому из пп. 22-26, отличающийся тем, что до начала лечения при помощи ВIF указанный субъект получал лечение  $> 10$  единицами базального инсулина в день.

28. ВIF для применения по любому из пп. 22-27, отличающийся тем, что до начала лечения при помощи ВIF указанный субъект получал лечение  $> 20$  единицами базального инсулина в день.

5 29. ВIF для применения по любому из пп. 22-26, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и до начала лечения при помощи ВIF имел исходный  $FG \leq 120$  мг/дл и/или получал лечение  $< 20$  единицами базального инсулина в день, и при этом каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

10 а) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:

i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл;

15 ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;

iii) дозу повышают на 10 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или

20 iv) дозу повышают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл;

b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

25 30. ВIF для применения по любому из пп. 22-26, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и до начала лечения при помощи ВIF получал лечение  $< 10$  единицами базального инсулина в день, и при этом каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

30 а) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:

i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл;

35 ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;



iii) дозу повышают на 5 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или

iv) дозу повышают на 10 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла > 140 мг/дл;

5 b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

10 31. ВIF для применения по любому из пп. 27-30, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если на предыдущей неделе у субъекта наблюдали эпизод уровня глюкозы в крови < 70 мг/дл.

32. ВIF для применения по любому из пп. 22-31, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу повышают на 40 единиц, если на предыдущей неделе у субъекта наблюдали любое из следующих событий:

- 15 a)  $\geq 3$  эпизодов уровня глюкозы в крови  $\leq 70$  мг/дл;  
b)  $\geq 1$  эпизода ночного уровня глюкозы в крови  $\leq 70$  мг/дл;  
c)  $\geq 1$  эпизода уровня глюкозы в крови  $\leq 54$  мг/дл; или  
d) любой эпизод тяжелой гипогликемии.

33. ВIF для применения по любому из пп. 26-32, отличающийся тем, что указанный субъект не получал лечение при помощи MDI.

20 34. ВIF для применения по любому из пп. 22-25, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и получает лечение при помощи MDI, и при этом каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

25 a) если еженедельная поддерживающая доза представляет собой начальную дозу ВIF, еженедельная поддерживающая доза примерно в 7 раз превышает ежедневную дозу базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF;

30 b) если еженедельная поддерживающая доза не представляет собой начальную дозу ВIF, и субъект имеет либо исходный  $FG \leq 120$  мг/дл, либо ежедневную базальную дозу до начала лечения при помощи ВIF < 20 единиц, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии со следующими критериями:

i) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла < 80 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают на 10-20 единиц;

- ii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
- iii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 10 единиц;
- 5 iv) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла > 140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 20 единиц;
- c) если еженедельная поддерживающая доза не представляет собой начальную дозу ВІF, и если субъект имеет исходный  $FG > 120$  мг/дл и базальную дозу  $\geq 20$  единиц/день до начала лечения при помощи ВІF, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии со следующими критериями:
- 10 i) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла < 80 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают на 20 единиц;
- ii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
- 15 iii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 20 единиц;
- iv) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла > 140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 40 единиц.
- 20 35. ВІF для применения по любому из п. 22 или п. 23, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и при этом указанную нагрузочную дозу определяют в соответствии со следующими критериями:
- a) если исходный FG субъекта составляет  $\leq 140$  мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВІF)  $\times 7 \times 3$ ;
- 25 b) если исходный FG субъекта составляет 140-160 мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВІF, повышенная примерно на 10-20%)  $\times 7 \times 3$ ;
- c) если исходный FG субъекта составляет > 160 мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВІF, повышенная примерно на 20-30%)  $\times 7 \times 3$ .
- 30 36. ВІF для применения по любому из пп. 22-23 или п. 35, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и при этом указанную первую еженедельную поддерживающую дозу для субъекта выбирают в соответствии со следующими критериями:
- 35

- a) если исходный FG субъекта составляет  $\leq 140$  мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF)  $\times 7$ ;
- b) если исходный FG субъекта составляет 140-160 мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 10-20%)  $\times 7$ ;
- c) если исходный FG субъекта составляет  $> 160$  мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 20-30%)  $\times 7$ .

5  
10 37. ВIF для применения по любому из пп. 22-23 или пп. 25-26, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и при этом указанные вторую и последующие еженедельные поддерживающие дозы для субъекта выбирают в соответствии со следующими критериями:

- a) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают до предыдущей более низкой дозы;
- b) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
- c) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-150 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 5 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $< 100$  U; либо на 10 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U;
- d) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 151-180 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 10 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $< 100$  U; либо на 20 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U;
- e) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 180$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 20 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $< 100$  U; либо на 30 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U.

35 38. ВIF для применения по любому из пп. 34-37, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта

наблюдали один или более случаев гипогликемии, как полагают, связанных с ВІФ, а не с прандиальным инсулином субъекта.

5 39. ВІФ для применения по любому из пп. 34-38, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев ночной гипогликемии.

40. ВІФ для применения по любому из пп. 34-38, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев тяжелой гипогликемии.

10 41. ВІФ для применения по любому из пп. 22-40, отличающийся тем, что указанную необходимость каких-либо корректировок еженедельной поддерживающей дозы определяют: каждую неделю в течение первых 12 недель после начала лечения при помощи ВІФ; и далее каждые 4 недели.

42. ВІФ для применения по любому из пп. 22-41, отличающийся тем, что указанное лечение включает улучшение гликемического контроля у пациента.

15 43. Применение ВІФ для получения лекарственного средства для применения в способах по любому из пп. 1-21 или для лечения диабета по любому из пп. 22-42.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ, измененная по ст. 34 РСТ**

1. Способ обеспечения гликемического контроля у нуждающегося в этом субъекта с диабетом, включающий:

- a) введение указанному субъекту начальной дозы еженедельного базального инсулина-Гс (BIF), представляющей собой нагрузочную дозу, которая в 3 раза превышает ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу для указанного субъекта;
- b) введение указанному субъекту одной или более еженедельных поддерживающих доз один раз в неделю, начиная через одну неделю после введения начальной дозы.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный субъект: а. ранее не получал инсулин; б. имеет диабет 2 типа (СД2) и уровень глюкозы натощак (FG) > 120 мг/дл; или с. имеет диабет 1 типа (СД1).

3. Способ по любому из п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанный субъект ранее не получал инсулин, и указанная нагрузочная доза составляет 300 U.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и FG > 120 мг/дл, и отличающийся тем, что указанная ожидаемая еженедельная поддерживающая доза примерно в 7 раз превышает ежедневную дозу базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи BIF.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

- a) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:
  - i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла < 80 мг/дл;
  - ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;
  - iii) дозу повышают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или
  - iv) дозу повышают на 40 единиц, если медиана FG субъекта составляла > 140 мг/дл;

- b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется: либо ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, если поддерживающая доза представляет собой начальную дозу ВІF; либо предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что до начала лечения при помощи ВІF указанный субъект получал лечение  $> 10$  единицами базального инсулина в день.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что до начала лечения при помощи ВІF указанный субъект получал лечение  $> 20$  единицами базального инсулина в день.

8. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и до начала лечения при помощи ВІF имел исходный  $FG \leq 120$  мг/дл и/или получал лечение  $< 20$  единицами базального инсулина в день, и отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

- a) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:

- i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана  $FG$  субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл;
- ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана  $FG$  субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;
- iii) дозу повышают на 10 единиц, если медиана  $FG$  субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или
- iv) дозу повышают на 20 единиц, если медиана  $FG$  субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл;

- b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

9. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и до начала лечения при помощи ВІF получал лечение  $< 10$  единицами базального инсулина в день, и при этом каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

- a) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:
- i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл;
  - ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;
  - iii) дозу повышают на 5 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или
  - iv) дозу повышают на 10 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл;
- b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

10. Способ по любому из пп. 5-9, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если на предыдущей неделе у субъекта наблюдали эпизод уровня глюкозы в крови  $< 70$  мг/дл.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу повышают на 40 единиц, если на предыдущей неделе у субъекта наблюдали любое из следующих событий:

- a)  $\geq 3$  эпизодов уровня глюкозы в крови  $\leq 70$  мг/дл;
- b)  $\geq 1$  эпизода ночного уровня глюкозы в крови  $\leq 70$  мг/дл;
- c)  $\geq 1$  эпизода уровня глюкозы в крови  $\leq 54$  мг/дл; или
- d) любой эпизод тяжелой гипогликемии.

12. Способ по любому из пп. 5-11, отличающийся тем, что указанный субъект не получал лечение при помощи MDI.

13. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и получает лечение при помощи ВIF, и при этом каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

- a) если еженедельная поддерживающая доза представляет собой начальную дозу ВIF, еженедельная поддерживающая доза примерно в 7 раз превышает ежедневную дозу базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF;

b) если еженедельная поддерживающая доза не представляет собой начальную дозу ВІF, и субъект имеет либо исходный  $FG \leq 120$  мг/дл, либо ежедневную базальную дозу до начала лечения при помощи ВІF  $< 20$  единиц, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии со следующими критериями:

- i) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают на 10-20 единиц;
- ii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
- iii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 10 единиц;
- iv) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 20 единиц;

c) если еженедельная поддерживающая доза не представляет собой начальную дозу ВІF, и если субъект имеет исходный  $FG > 120$  мг/дл и базальную дозу  $\geq 20$  единиц/день до начала лечения при помощи ВІF, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии со следующими критериями:

- i) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают на 20 единиц;
- ii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
- iii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 20 единиц;
- iv) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 40 единиц.

14. Способ по любому из п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и при этом указанную нагрузочную дозу определяют в соответствии со следующими критериями:

- a) если исходный FG субъекта составляет  $\leq 140$  мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВІF)  $\times 7 \times 3$ ;



- b) если исходный FG субъекта составляет 140-160 мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 10-20%) x 7 x 3;
- c) если исходный FG субъекта составляет > 160 мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 20-30%) x 7 x 3.

15. Способ по любому из пп. 1-2 или п. 14, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и при этом указанную первую еженедельную поддерживающую дозу для субъекта выбирают в соответствии со следующими критериями:

- a) если исходный FG субъекта составляет  $\leq$  140 мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF) x 7;
- b) если исходный FG субъекта составляет 140-160 мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 10-20%) x 7;
- c) если исходный FG субъекта составляет > 160 мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 20-30%) x 7.

16. Способ по любому из пп. 1-2 или пп. 14-15, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и при этом указанные вторую и последующие еженедельные поддерживающие дозы для субъекта выбирают в соответствии со следующими критериями:

- a) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла < 80 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают до предыдущей более низкой дозы;
- b) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
- c) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-150 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 5 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла < 100 U; либо на 10 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq$  100 U;
- d) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 151-180 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 10 единиц, если предыдущая

еженедельная поддерживающая доза составляла  $< 100$  U; либо на 20 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U;

- е) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 180$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 20 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $< 100$  U; либо на 30 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U.

17. Способ по любому из пп. 13-16, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев гипогликемии, как полагают, связанных с ВIF, а не с прандиальным инсулином субъекта.

18. Способ по любому из пп. 13-17, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев ночной гипогликемии.

19. Способ по любому из пп. 13-18, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев тяжелой гипогликемии.

20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что указанную необходимость каких-либо корректировок еженедельной поддерживающей дозы определяют: каждую неделю в течение первых 12 недель после начала лечения при помощи ВIF; и далее каждые 4 недели.

21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что указанный способ включает улучшение гликемического контроля у пациента.

22. ВIF для применения для лечения диабета, отличающийся тем, что указанное лечение включает обеспечение гликемического контроля путем:

- а) введения указанному субъекту начальной дозы ВIF, представляющей собой нагрузочную дозу, которая в 3 раза превышает ожидаемую еженедельную поддерживающую дозу для указанного субъекта;
- б) введения указанному субъекту одной или более еженедельных поддерживающих доз один раз в неделю, начиная через одну неделю после введения начальной дозы.

23. ВIF для применения по п. 22, отличающийся тем, что указанный субъект: а. ранее не получал инсулин; б. имеет диабет 2 типа (СД2) и уровень глюкозы натощак (FG)  $> 120$  мг/дл; или с. имеет диабет 2 типа (СД2).

24. ВIF для применения по любому из п. 22 или п. 23, отличающийся тем, что указанный субъект ранее не получал инсулин, и указанная нагрузочная доза составляет 300 U.

25. ВIF для применения по п. 23, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и  $FG > 120$  мг/дл, и при этом указанная ожидаемая еженедельная поддерживающая доза примерно в 7 раз превышает ежедневную дозу базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF.

26. ВIF для применения по любому из пп. 22-25, отличающийся тем, что каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

- a) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:
  - i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл;
  - ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;
  - iii) дозу повышают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или
  - iv) дозу повышают на 40 единиц, если медиана FG субъекта составляла  $> 140$  мг/дл;
- b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется: либо ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, если поддерживающая доза представляет собой начальную дозу ВIF; либо предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

27. ВIF для применения по любому из пп. 22-26, отличающийся тем, что до начала лечения при помощи ВIF указанный субъект получал лечение  $> 10$  единицами базального инсулина в день.

28. ВIF для применения по любому из пп. 22-27, отличающийся тем, что до начала лечения при помощи ВIF указанный субъект получал лечение  $> 20$  единицами базального инсулина в день.

29. ВIF для применения по любому из пп. 22-26, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и до начала лечения при помощи ВIF имел исходный  $FG \leq 120$  мг/дл и/или

получал лечение < 20 единицами базального инсулина в день, и при этом каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

- a) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:
  - i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла < 80 мг/дл;
  - ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;
  - iii) дозу повышают на 10 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или
  - iv) дозу повышают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла > 140 мг/дл;
- b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

30. ВIF для применения по любому из пп. 22-26, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и до начала лечения при помощи ВIF получал лечение < 10 единицами базального инсулина в день, и при этом каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

- a) если предыдущая доза представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется ожидаемой еженедельной поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) ниже:
  - i) дозу снижают на 20 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла < 80 мг/дл;
  - ii) дозу оставляют равной предыдущей дозе, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл;
  - iii) дозу повышают на 5 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл; или
  - iv) дозу повышают на 10 единиц, если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла > 140 мг/дл;

- b) если предыдущая доза не представляла собой нагрузочную дозу, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии с пунктами (i)-(iv) выше.

31. ВIF для применения по любому из пп. 27-30, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если на предыдущей неделе у субъекта наблюдали эпизод уровня глюкозы в крови  $< 70$  мг/дл.

32. ВIF для применения по любому из пп. 22-31, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу повышают на 40 единиц, если на предыдущей неделе у субъекта наблюдали любое из следующих событий:

- a)  $\geq 3$  эпизодов уровня глюкозы в крови  $\leq 70$  мг/дл;
- b)  $\geq 1$  эпизода ночного уровня глюкозы в крови  $\leq 70$  мг/дл;
- c)  $\geq 1$  эпизода уровня глюкозы в крови  $\leq 54$  мг/дл; или
- d) любой эпизод тяжелой гипогликемии.

33. ВIF для применения по любому из пп. 26-32, отличающийся тем, что указанный субъект не получал лечение при помощи MDI.

34. ВIF для применения по любому из пп. 22-25, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД2 и получает лечение при помощи MDI, и при этом каждую еженедельную поддерживающую дозу выбирают в соответствии со следующими критериями:

- a) если еженедельная поддерживающая доза представляет собой начальную дозу ВIF, еженедельная поддерживающая доза примерно в 7 раз превышает ежедневную дозу базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF;
- b) если еженедельная поддерживающая доза не представляет собой начальную дозу ВIF, и субъект имеет либо исходный  $FG \leq 120$  мг/дл, либо ежедневную базальную дозу до начала лечения при помощи ВIF  $< 20$  единиц, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии со следующими критериями:
  - i) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают на 10-20 единиц;
  - ii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
  - iii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 10 единиц;

- iv) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 20 единиц;
- с) если еженедельная поддерживающая доза не представляет собой начальную дозу ВIF, и если субъект имеет исходный  $FG > 120$  мг/дл и базальную дозу  $\geq 20$  единиц/день до начала лечения при помощи ВIF, еженедельная поддерживающая доза равняется предыдущей поддерживающей дозе, при необходимости скорректированной в соответствии со следующими критериями:
  - i) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $< 80$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают на 20 единиц;
  - ii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
  - iii) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-140 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 20 единиц;
  - iv) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла  $> 140$  мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают на 40 единиц.

35. ВIF для применения по любому из п. 22 или п. 23, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и при этом указанную нагрузочную дозу определяют в соответствии со следующими критериями:

- а) если исходный FG субъекта составляет  $\leq 140$  мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF)  $\times 7 \times 3$ ;
- б) если исходный FG субъекта составляет 140-160 мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 10-20%)  $\times 7 \times 3$ ;
- с) если исходный FG субъекта составляет  $> 160$  мг/дл, нагрузочная доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF, повышенная примерно на 20-30%)  $\times 7 \times 3$ .

36. ВIF для применения по любому из пп. 22-23 или п. 35, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и при этом указанную первую еженедельную поддерживающую дозу для субъекта выбирают в соответствии со следующими критериями:

- а) если исходный FG субъекта составляет  $\leq 140$  мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВIF)  $\times 7$ ;

- b) если исходный FG субъекта составляет 140-160 мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВІF, повышенная примерно на 10-20%) x 7;
- c) если исходный FG субъекта составляет > 160 мг/дл, первая еженедельная поддерживающая доза = (ежедневная доза базального инсулина для субъекта до начала лечения при помощи ВІF, повышенная примерно на 20-30%) x 7.

37. ВІF для применения по любому из пп. 22-23 или пп. 25-26, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СД1, и при этом указанные вторую и последующие еженедельные поддерживающие дозы для субъекта выбирают в соответствии со следующими критериями:

- a) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла < 80 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу снижают до предыдущей более низкой дозы;
- b) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 80-120 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу не изменяют;
- c) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 121-150 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 5 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла < 100 U; либо на 10 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U;
- d) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла 151-180 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 10 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла < 100 U; либо на 20 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U;
- e) если медиана FG субъекта в течение предыдущей недели составляла > 180 мг/дл, еженедельную поддерживающую дозу повышают: либо на 20 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла < 100 U; либо на 30 единиц, если предыдущая еженедельная поддерживающая доза составляла  $\geq 100$  U.

38. ВІF для применения по любому из пп. 34-37, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или

более случаев гипогликемии, как полагают, связанных с ВІF, а не с прандиальным инсулином субъекта.

39. ВІF для применения по любому из пп. 34-38, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев ночной гипогликемии.

40. ВІF для применения по любому из пп. 34-38, отличающийся тем, что указанную еженедельную поддерживающую дозу не повышают, если у субъекта наблюдали один или более случаев тяжелой гипогликемии.

41. ВІF для применения по любому из пп. 22-40, отличающийся тем, что указанную необходимость каких-либо корректировок еженедельной поддерживающей дозы определяют: каждую неделю в течение первых 12 недель после начала лечения при помощи ВІF; и далее каждые 4 недели.

42. ВІF для применения по любому из пп. 22-41, отличающийся тем, что указанное лечение включает улучшение гликемического контроля у пациента.

43. Применение ВІF для получения лекарственного средства для применения в способах по любому из пп. 1-21 или для лечения диабета по любому из пп. 22-42.