

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393495 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.03

(51) Int. Cl. A61K 38/36 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.07.28

(54) РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ GLP1/ГЛЮКАГОНА
ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

(31) 21188741.9

(72) Изобретатель:

(32) 2021.07.30

Деш Михаэль, Хенниге Анита
Магдалена, Шёльх Коринна Изабель,
Тамер Клаус (DE), Бергстрандт Ян
Пер Мартин (SE)

(33) EP

(86) PCT/EP2022/071281

(87) WO 2023/006923 2023.02.02

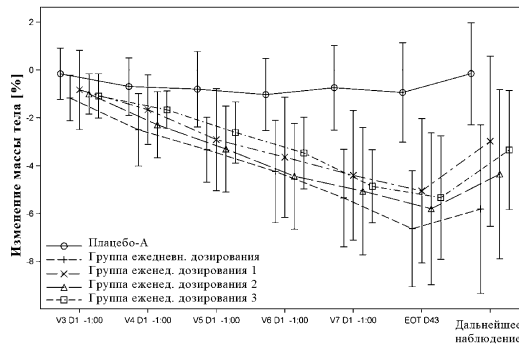
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к схеме дозирования агонистов рецептора GLP1/глюкагона длительного действия. Согласно схеме дозирования интервал между двумя последовательными введениями определяют таким образом, чтобы соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляло более 1.



A1

202393495

202393495

A1

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ GLP1/ГЛЮКАГОНА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

5

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к медицинскому применению аналога глюкагона длительного действия, обладающего агонистической активностью рецептора GLP1/ глюкагона. Раскрыт режим дозирования, демонстрирующий
10 улучшенную переносимость.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного белка 1 (GLP1) недавно стали вариантом лечения не только сахарного диабета 2 типа, но и ожирения. В настоящее время в клинической разработке находятся несколько соединений,
15 которые активируют как рецептор GLP1, так и рецептор глюкагона. Агонизм рецептора GLP1 (GLP1R) обеспечивает снижение уровня глюкозы за счет индуцирования глюкозозависимой секреции инсулина, действующего на β -клетки поджелудочной железы. Кроме того, агонисты GLP1R снижают массу тела путем ингибирования приема пищи за счет центрально опосредованных
20 механизмов, а также путем ингибирования опорожнения желудка и кишечного транзита. Агонизм рецептора глюкагона (GCG) снижает массу тела путем увеличения затрат энергии и может положительно влиять на метаболизм липидов, приводя к снижению уровня триглицеридов в плазме и печени и холестерина в плазме. Ожидается, что у пациентов с диабетом 2 типа,
25 избыточным весом, ожирением и NASH двойной агонизм рецептора GLP1R и GCG (GCGR) приведет к снижению гликированного гемоглобина (HbA1c) в сочетании со снижением массы тела и улучшением протекания NASH. Ожидается, что одновременная активация рецептора GLP1 и глюкагона двойными агонистами GLP1R/GCGR приведет к более длительному
30 отрицательному энергетическому балансу, чем при использовании чистых агонистов рецептора GLP1, и приведет к значительному снижению массы тела и улучшению протекания NASH. Предполагается, что баланс активации рецепторов GLP1 и глюкагона является ключевым фактором для достижения

потери и поддержания массы тела при наличии благоприятного профиля пользы и риска, а также улучшения протекания NASH.

До сих пор несколько клинических двойных агонистов GLP1/GCGR перешли на фазу 2 клинической разработки. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) в клинических исследованиях были тошнота, рвота, диарея, головная боль и увеличение частоты сердечных сокращений. Эти явления, по-видимому, являются дозозависимыми. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются хорошо известными побочными эффектами агонистов GLP1R. Многочисленные исследования и клинический опыт применения агонистов GLP1R позволяют предположить, что побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта можно смягчить за счет повышения дозы. Соответственно, для ряда соединений этого класса в клинических исследованиях было показано, что увеличение дозы (постепенное повышение дозы) способно значительно улучшить переносимость.

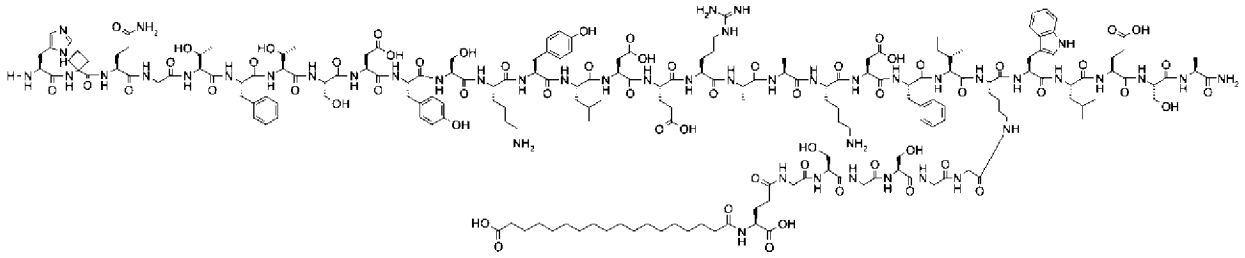
WO 2014/091316 относится к коагонистам глюкагона и GLP1. WO 2017/153575 раскрывает дополнительные данные об этих коагонистах, включая данные клинических испытаний G933.

WO 2014/056872 A1 и WO 2018/100174 A1 раскрывают производные эксендина-4, которые активируют рецептор GLP1 и глюкагона. В этих производных эксендина-4, среди других замен, метионин в положении 14 заменен аминокислотой, несущей группу NH₂ в боковой цепи, которая дополнительно замещена неполярным остатком (например, жирной кислотой, необязательно соединенной с линкером).

Соединение I

В WO2015/055801 и WO2015/055802 раскрыты пептиды-аналоги глюкагона, обладающие повышенной селективностью в отношении рецептора GLP1 по сравнению с глюкагоном человека. В Таблицах 2 и 3 в WO2015/055801 представлены значения EC₅₀ для различных аналогов на эндогенных рецепторах GLP1 (Пример 3) и на эндогенном рецепторе глюкагона (Пример 4). Соединение 13 имеет следующую последовательность и структуру

H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFI-K([17-карбоксии-гептадеканоил]-изоGlu-GSGSGG)-WLESA-NH₂ (SEQ ID NO.: 1),



и называется в данном документе - Соединение I.

Соединение I представляет собой двойной агонист GLP1R и GCGR, что определяется их способностью стимулировать внутриклеточное образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в соответствующих анализах (например, как описано в WO2015/055801, Пример 2, стр. 36, Таблица 1 и Примеры 3 и 4, стр. 37-40, Таблица 2 и 3).

Соединение I может быть произведено в форме аморфного твердого вещества, например, в форме натриевой соли. Соединение I может быть приготовлено в виде водного раствора, содержащего Соединение I (или его натриевую соль) и другие фармацевтически приемлемые наполнители, общеизвестные специалисту, и вводиться посредством подкожной инъекции.

Соединение I недавно изучалось в первом исследовании Фазы I с участием человека с однократным повышением дозы. В этом исследовании доза 0,3 мг привела к «легкой потере аппетита» у 33% здоровых субъектов. Это специфическое НЯ увеличилось до 50% в группе, принимавшей дозу 0,5 мг. Увеличение дозы до 1,2 мг было связано с тем, что у 83% испытуемых наблюдалась тошнота от умеренной до тяжелой в течение 1–6 дней и рвота от легкой до тяжелой.

Период полураспада Соединения I у людей оценивается примерно в 110 часов, что позволяет применять режим лечения один раз в неделю.

Требуются дополнительные способы, улучшающие переносимость двойных (пептидных) агонистов GLP1/GCGR, таких как Соединение I. Более конкретно, необходимы новые способы (такие как режимы дозирования или режимы повышения дозы), которые уменьшают нежелательные побочные эффекты, но в то же время позволяют получить желаемый фармакологический эффект (например, снижение массы тела, контроль уровня глюкозы или уменьшение количества жира в печени).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложено медицинское применение пептидного агониста рецептора GLP1/глюкагона (например, Соединения I), при котором

а) период полувыведения агониста из плазмы крови человека составляет не менее 60 часов;

б) агонист вводят подкожно не менее двух раз; отличающееся тем, что

в) интервал между двумя последовательными введениями является таким, что соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет более 1,0.

Соответственно, предложена схема дозирования пептидного агониста рецептора GLP1/ глюкагона (например, Соединения I) людям, при которой период полувыведения агониста из плазмы крови человека составляет по меньшей мере 60 часов, отличающаяся тем, что интервал между двумя последовательными введениями агониста является таким, что соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет более 1,0.

В некоторых вариантах осуществления соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет от 1,0 до 5,0.

Агонист можно вводить два раза в неделю (дважды в неделю, также обозначается здесь как «bw») или чаще, например, каждый второй день или ежедневно.

Агонист рецептора GLP1/ глюкагона представляет собой пептид, например, пептид длительного действия. Пептид может содержать фрагмент, увеличивающий период полувыведения. В этом отношении пептид может представлять собой ацилированный аналог длительного действия глюкагона или GLP1, обладающий активностью в отношении обоих рецепторов.

В конкретном варианте осуществления агонистом является Соединение I. Соответственно, предложена схема дозирования Соединения I людям, отличающаяся тем, что интервал между двумя последовательными подкожными введениями Соединения I является таким, что соотношение между периодом полувыведения Соединения I из плазмы крови человека и интервалом введения составляет более 1,0.

Соответственно, предложена схема дозирования пептидного агониста рецептора GLP1/ глюкагона (например, Соединения I) людям, при которой период полувыведения агониста из плазмы крови человека составляет по меньшей мере 60 часов, отличающаяся тем, что интервал между двумя последовательными введениями агониста является таким, что соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет более 1,0.

Агонист может быть использован при лечении ожирения, сахарного диабета II типа (T2DM), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) (включая неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую дистрофию печени (NAFL) или NAFLD-ассоциированный фиброз и/или цирроз печени).

Подкожные инъекции имеют некоторые недостатки с точки зрения удобства для пациента. Пациент может испытывать боль или дискомфорт во время инъекции или могут возникать некоторые неудобства в отношении местной переносимости в месте инъекции. Поэтому количество инъекций обычно должно быть сведено к минимуму.

Однако в настоящее время обнаружено, что при более частом введении пептидного агониста GLP1/глюкагона (т.е. когда интервал между двумя введениями препарата короче), переносимость агониста может повышаться (т.е. количество или тяжесть нежелательных явлений уменьшаются). Следовательно, в некоторых случаях более короткий интервал введения (в соответствии со схемой дозирования по настоящему изобретению) может привести к общему повышению удобства для пациента.

В клинических испытаниях Соединения I было обнаружено, что схемы дозирования согласно изобретению вызывают меньше нежелательных явлений, чем традиционные схемы дозирования. В то же время желаемый фармакологический эффект (например, снижение массы тела), полученный при использовании схемы дозирования по данному изобретению, не уменьшался, а сохранялся или даже увеличивался. Для этого сравнения общее количество, введенное пациенту за определенный период времени, идентично, но количество на инъекцию уменьшается, а количество инъекций увеличивается.

Это иллюстрируется следующим наблюдением, сделанным в ходе клинического испытания Соединения I (двойного агониста рецептора GLP1/ глюкагона, см. Пример 1):

Пациенты должны были следовать определенной схеме увеличения дозы (повышения дозы). Однако в случае возникновения побочных эффектов пациенты могут принять решение не увеличивать дозу лекарственного средства дальше, а остаться на текущем уровне дозы. Часть A испытания включала одну схему ежедневного дозирования и три схемы еженедельного дозирования. Пациенты в группе ежедневного дозирования получали в общей сложности после лечения 10,5 мг Соединения I. Ни один пациент не отказался от лечения с повышением дозы. Запланированная общая доза Соединения I на пациента, основанная на заранее установленном повышении дозы в еженедельных схемах дозирования, составляла 6,30 мг (Группа еженедельного дозирования 1), 8,40 мг (Группа еженедельного дозирования 2) и 9,60 мг (Группа еженедельного дозирования 3). Однако из-за нежелательных явлений некоторые пациенты прекратили повышение дозы (т. е. продолжили лечение, но остались на той же дозе лекарственного средства), фактическая средняя общая доза на одного пациента в еженедельных схемах дозирования составила 4,75 мг (SD 2,04) для Группы еженедельного дозирования 1, 6,38 мг (SD 2,58) для Группы еженедельного дозирования 2 и 6,85 мг (SD 2,53) для Группы еженедельного дозирования 3. Это означает, что переносимость лекарственного средства повышается при ежедневной схеме дозирования (схема дозирования по данному изобретению). Хотя общее количество введенного Соединения I выше, в группе ежедневного дозирования было меньше нежелательных явлений, связанных с лекарственным средством, чем в других группах Соединения I, например, таких как вздутие живота (ежедневные группы дозирования: 13,3%; еженедельные группы дозирования Соединения I: от 38,9% до 52,9%) и рвота (ежедневные группы дозирования: случаев нет; еженедельные группы дозирования Соединения I: от 23,5% до 38,9%).

Дополнительные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения станут очевидными из описания, приведенного ниже.

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если в данном документе не указано иное, научные и технические термины, используемые в данном описании, должны иметь значения, которые обычно понимаются специалистами в данной области техники.

5 В этом описании слово «**содержат**» или его варианты, такие как «содержит» или «содержащий», следует понимать как подразумевающие включение указанного целого числа или компонента или указанной группы целых чисел или компонентов, но не исключение любого другого целого числа или компонента или группы целых чисел или компонентов.

10 **Формы** единственного числа включают множественное число, если из контекста явно не следует иное.

Термин «**включая**» используют для обозначения «включая, но не ограничиваясь». «Включая» и «включая, но не ограничиваясь» используются взаимозаменяемо.

15 Термины «**пациент**», «**субъект**» и «**индивидуум**» могут использоваться взаимозаменяемо и относиться к человеку.

Приведенное выше определение Соединения I включает нейтральное и соответствующее ему заряженное состояние Соединения I. Заряженные состояния Соединения I присутствуют, например, когда соединение находится в
20 форме соли, например, фармацевтически приемлемой соли или в растворе, особенно в водном растворе.

Используемый в данном описании термин «**фармацевтически приемлемая соль**» предназначен для обозначения соли, которая не является вредной для пациента или субъекта, которому вводят рассматриваемую соль. Подходящим
25 образом это может быть соль, выбранная, например, из солей присоединения кислот и основных солей. Примеры солей присоединения кислот включают хлоридные соли, цитратные соли и ацетатные соли. Примеры основных солей включают соли, в которых катион выбран из катионов щелочных металлов, таких как ионы натрия или калия, катионов щелочноземельных металлов, таких
30 как ионы кальция или магния, а также замещенных ионов аммония, таких как ионы типа $N(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)^+$, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо обычно обозначают водород, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил или необязательно замещенный C_{2-6} -алкенил. Примеры соответствующих C_{1-6} -алкильных групп включают метил, этил, 1-пропил и 2-пропил. Примеры возможных C_{2-6} -алкенильных групп

включают этенил, 1-пропенил и 2-пропенил. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology”, 3^e изд., James Swarbrick (ред.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007, том 5, стр. 3177, и в *J. Pharm. Sci.* 66: 1, 1-19 (1977).

5 Термин «увеличение дозы» или «повышение дозы» относится в настоящем документе к постепенному увеличению дозы агониста рецептора GLP1/глюкагона.

Термин «агонист», используемый в контексте изобретения, относится к веществу, которое активирует рассматриваемый тип рецептора, обычно путем связывания с ним (т.е. в качестве лиганда).

Термин «агонист рецептора GLP1/ глюкагона» относится к агонисту, который способен связываться и активировать рецепторы GLP-1 и глюкагона человека.

Термин «схема дозирования человеку» относится к схеме дозирования, которую следует применять для пациентов-людей.

Термин «интервал введения» относится к интервалу времени между двумя последовательными инъекциями агониста GLP1/глюкагона.

В данном описании используются общепринятые однобуквенные и трехбуквенные коды для встречающихся в природе аминокислот, а также общепринятые сокращения для других аминокислот, такие как Ac4c (1-аминоциклобутан-карбоновая кислота). Если не указано иное, ссылка делается на L-изомерные формы рассматриваемых аминокислот. Термин «изоGlu» относится к единице γ -глутаминовой кислоты.

Дополнительные аббревиатуры включают следующие:

25 НЯ: нежелательное явление

AUC: площадь под кривой концентрация - время анализа в плазме

ИМТ: индекс массы тела

bw: два раза в неделю

CI: доверительный интервал

30 GI: желудочно-кишечный

MedDRA: медицинский словарь для деятельности по регулированию лекарственных средств

NAFL: неалкогольная жировая дистрофия печени

NAFLD: неалкогольная жировая болезнь печени

NAS: индекс активности NAFLD

NASH: неалкогольный стеатогепатит

PT: предпочтительный термин

SD: стандартное отклонение

5 SOC: класс по поражению органов и систем органов

TS: набор данных пролеченных пациентов

Термин **«терапевтически эффективное количество»**, используемый в данном описании в контексте описанных здесь способов лечения или других терапевтических вмешательств согласно изобретению, относится к количеству, которое достаточно для лечения, улучшения, облегчения или частичной остановки клинических проявлений конкретного заболевания, расстройства или состояния, которое является объектом рассматриваемого лечения или другого терапевтического вмешательства, например, по данным установленных клинических конечных точек или других биомаркеров (установленных или экспериментальных), включая биопсию печени. Терапевтически значимое количество может быть определено эмпирически специалистом в данной области на основании показаний, подлежащих лечению или предотвращению, и субъекта, которому вводят терапевтически значимое количество. Например, квалифицированный специалист может измерить один или несколько клинически значимых показателей биологической активности, описанных в настоящем документе, например, содержание жира в печени по данным MRI-PDFF, массы тела или NAS (индекс активности NAFLD). Квалифицированный специалист может определить клинически значимое количество посредством измерений *in vitro* или *in vivo*. Другие показательные измерения включают маркеры фиброза (сыворотка или плазма), потерю веса, изменение гистологических показателей NASH или фиброза, снижение содержания жира в печени и изменение ферментов печени.

Количество, достаточное для достижения любого или всех этих эффектов, определяется как терапевтически эффективное количество. Вводимое количество и способ введения можно подобрать для достижения оптимальной эффективности. Количество, эффективное для данной цели, будет зависеть, среди прочего, от тяжести заболевания, расстройства или состояния, которое является объектом конкретного лечения или другого терапевтического вмешательства, от массы тела и общего состояния рассматриваемого субъекта,

от диеты, возможных сопутствующих лекарств и других факторов, хорошо известных специалистам в области медицины. Определение подходящего размера дозы и режима дозирования, наиболее подходящего для введения пептида или его фармацевтически приемлемой соли по изобретению человеку, может основываться на результатах, полученных с помощью настоящего изобретения, и может быть подтверждено в правильно спланированных клинических испытаниях. Эффективную дозировку и протокол лечения можно определить обычными способами, начиная с низкой дозы для лабораторных животных и затем увеличивая дозу при мониторинге эффектов, а также систематически изменяя режим дозирования. При определении оптимальной дозировки для данного субъекта врач может принять во внимание многочисленные факторы. Такие соображения хорошо известны специалисту в данной области техники.

Термин «лечение» и его грамматические варианты (например, «лечили», «лечащий», «лечить»), используемые в настоящем контексте, относятся к подходу для получения полезных или желаемых клинических результатов. Для целей настоящего изобретения полезные или желаемые клинические результаты включают, помимо прочего, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или паллиативность болезненного состояния и ремиссию (частичная или полная), определяемую или неопределяемую. «Лечение» также может означать продление выживаемости относительно ожидаемого времени выживания в случае отсутствия лечения. Таким образом, субъект (например, человек), нуждающийся в лечении, может быть субъектом, уже страдающим рассматриваемым заболеванием или расстройством. Термин «лечение» включает ингибирование или уменьшение тяжести патологического состояния или симптомов (например, прогрессирования до цирроза печени, прогрессирования фиброза или ухудшения NASH, например, увеличения NAS) по сравнению с отсутствием лечения и не обязательно подразумевает полное прекращение соответствующего заболевания, расстройства или состояния.

Комитет по патологии Сети центров клинических исследований NASH (CRN) разработал так называемый «индекс активности NAFLD (NAS)» для

использования в клинических исследованиях и описан в *Kleiner et al.*, *Hepatology* 2005, том 41, стр. 1313-1321.

В первом аспекте изобретение относится к двойному пептидному агонисту рецептора GLP1/ глюкагона для применения в качестве лекарственного средства,
5 при котором

а) период полувыведения агониста из плазмы крови человека составляет не менее 60 часов;

б) агонист вводят подкожно не менее двух раз; и при этом

в) интервал между двумя последовательными введениями является таким,
10 что соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет более 1,0.

Агонист можно вводить два раза в неделю (дважды в неделю, bw) или чаще, например, каждый второй день или ежедневно.

Агонист можно вводить в течение более длительного периода (например, в
15 течение недель, месяцев или постоянно) согласно вышеуказанной схеме. Следовательно, агонист можно вводить по меньшей мере 4 раза, например, не менее 6, 8 или 10 раз.

Изобретение также относится к схеме дозирования пептидного агониста GLP1/глюкагона (например, Соединения I), где период полувыведения агониста
20 из плазмы крови человека составляет по меньшей мере 60 часов, отличающейся тем, что интервал между двумя последовательными подкожными введениями агониста является таким, что соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет более 1,0.

В дополнительном варианте осуществления агонист рецептора
25 GLP1/глюкагона представляет собой пептид длительного действия. Пептид может содержать фрагмент, увеличивающий период полувыведения. В этом отношении пептид может представлять собой ацилированный пептид длительного действия, ацилированный глюкагон или аналог GLP1, обладающий активностью в отношении обоих рецепторов.

30 Пептид может состоять из 45 аминокислот или менее, например, пептид состоит из 27 - 45 аминокислот, например, из 29 - 39 аминокислот или из 29 - 31 аминокислоты.

Пептид может представлять собой аналог GLP1 с идентичностью последовательности 50% или выше (например, 60%, 70% или 80% или выше) с человеческим GLP1 (7 - 36).

5 Пептид может представлять собой аналог глюкагона с идентичностью последовательности 50% или выше (например, 60%, 70% или 80% или выше) с глюкагоном человека. Последовательность пептида может иметь идентичность последовательности от 60% до 85% с последовательностью глюкагона человека.

10 Пептид может представлять собой аналог эксендина-4 с идентичностью последовательности 50% или выше (например, 60%, 70% или 80% или выше) с эксендином-4.

Пептид может представлять собой аналог оксинтомодулина с идентичностью последовательности 50% или выше (например, 60%, 70% или 80% или выше) с оксинтомодулином человека.

15 В некоторых вариантах осуществления T_{max} агониста после подкожного введения человеку составляет 48 часов или меньше. В некоторых вариантах осуществления T_{max} составляет 40 часов или меньше или 30 часов или меньше, соответственно.

20 В некоторых вариантах осуществления соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет более 1,1 или более 1,4, более 2,0, более 3,0 или более 4,0 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет от 1,0 до 5,0. В дополнительных вариантах осуществления соотношение составляет от 1,5 до 5,0 или от 2,0 до 5,0.

25 В дополнительных вариантах осуществления агонист вводят несколько раз (например, по меньшей мере 3, 5, 10, 20, 40 раз). Таким образом, введение может происходить в течение длительного периода.

30 Схема дозирования может применяться при увеличении дозы агониста, т.е. количество вводимого агониста увеличивается со временем (например, при каждом последовательном введении или при каждом втором, третьем, четвертом и т.д. последовательном введении). Обычно дозу пептидного агониста длительного действия увеличивают через одну, две, три или четыре недели при определенном уровне дозы. Схема дозирования согласно изобретению может быть особенно полезной при повышении дозы агониста GLP1/глюкагона.

Известно, что побочные эффекты от введения пептидных агонистов GLP1 можно уменьшить или облегчить их тяжесть путем постепенного повышения дозы лекарственного средства. Схема дозирования согласно настоящему изобретению может дополнительно снизить нежелательные явления и/или может
5 обеспечить строгий каскад повышения дозы, что позволяет использовать ранее начало полезных фармакологических эффектов. Оба эффекта приводят к увеличению пользы для пациентов.

Однако схему дозирования можно применять и при поддержании
определенного (конечного) уровня лекарственного средства. По существу, схема
10 дозирования может применяться субхронически или хронически (постоянно).

В следующем варианте пептидный агонист находится в форме соли, более конкретно, в форме фармацевтически приемлемой соли.

В конкретном варианте осуществления пептидный агонист представляет собой Соединение I. Соответственно, предложена схема дозирования
15 Соединения I, отличающаяся тем, что интервал между двумя последовательными подкожными введениями Соединения I является таким, что соотношение между периодом полувыведения Соединения I из плазмы крови человека I и интервалом введения составляет больше 1,0.

В одном варианте осуществления агонист предназначен для лечения
20 ожирения, сахарного диабета II типа (T2DM), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) (включая неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую дистрофию печени (NAFL) или NAFLD-ассоциированный фиброз и/или цирроз печени).

Агонисты можно использовать для прямой или непрямой терапии любого
25 состояния, вызванного или характеризующегося избыточной массой тела, или для лечения хронического (постоянного) контроля массы тела (снижение и поддержание массы тела). Следовательно, агонисты могут использоваться у пациентов с ожирением или избыточной массой тела с дополнительными сопутствующими заболеваниями, такими как диабет 2 типа, гипертония,
30 дислипидемия, апноэ во сне и сердечно-сосудистые заболевания.

Дополнительные заболевания, которые можно лечить, включают патологическое ожирение, воспаление, связанное с ожирением, заболевание желчного пузыря, связанное с ожирением, или апноэ во сне, вызванное ожирением. Агонисты

могут быть использованы у пациентов с ИМТ 27 кг/м² или выше или у пациентов с ИМТ 30 кг/м² или выше.

Агонисты также могут использоваться для профилактики состояний, вызванных или характеризующихся неадекватным контролем уровня глюкозы или дислипидемией (например, повышенными уровнями ЛПНП или снижением соотношения ЛПВП/ЛПНП), диабетом (особенно диабетом 2 типа), метаболическим синдромом, гипертонией, атерогенной дислипидемией, атеросклерозом, артериосклерозом, ишемической болезнью сердца, заболеванием периферических артерий, инсультом или микрососудистым заболеванием.

Кроме того, агонисты можно использовать при лечении NASH, необязательно NASH, связанного с фиброзом печени (например, прогрессирующим фиброзом печени), фиброза печени, связанного с NAFLD, например, прогрессирующего фиброза печени (стадии фиброза умеренной (F2) и тяжелой (F3)). Агонист можно использовать для лечения NASH у пациентов, имеющих индекс NAS по меньшей мере 2 (или по меньшей мере 3, или по меньшей мере 4). В более конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 1 балл индекса NAS возникает из-за подоценки вздутия или, альтернативно, по меньшей мере 1 балл индекса NAS возникает из-за подоценки вздутия и воспаления.

В другом аспекте изобретение относится к пептидному агонисту рецептора GLP1 и глюкагона (например, Соединению I) для применения в способе лечения T2DM, ожирения или NASH, при котором

а) период полувыведения агониста из плазмы крови человека составляет не менее 60 часов;

б) агонист вводят подкожно не менее двух раз;

в) агонист вводят таким образом, чтобы соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляло более 1,0.

В родственном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей пептидный агонист рецептора GLP1/глюкагона (например, Соединение I) для применения в способе лечения T2DM, ожирения или NASH, при котором

а) период полувыведения агониста из плазмы крови человека составляет не менее 60 часов;

б) агонист вводят подкожно не менее двух раз;

в) агонист вводят таким образом, чтобы соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляло более 1,0.

Все публикации, патенты и опубликованные заявки на патенты, упомянутые в настоящей заявке, включены в неё посредством ссылки, в частности, содержание WO2015/055801 включено в нее посредством ссылки. В случае противоречий преимущественную силу имеет настоящее описание, включая его конкретные определения.

Каждый вариант осуществления изобретения, описанный в данной заявке, можно рассматривать отдельно или в сочетании с одним или несколькими другими вариантами осуществления изобретения.

15 **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

Фигура 1:

а) Пациенты с НЯ, связанными с приемом лекарственного средства, по оценке исследователя, с общей частотой $\geq 5\%$ на уровне РТ (Пример 1, Часть А – TS)

б) Пациенты с НЯ, связанными с приемом лекарственного средства, по оценке исследователя, с общей частотой $\geq 5\%$ на уровне РТ (Пример 1, Часть В – TS)

в) Временной профиль изменения массы тела по сравнению с исходным уровнем, средние значения и стандартные отклонения для каждой группы лечения, PDS-A* (Пример 1, Часть А)

г) Временной профиль изменения массы тела по сравнению с исходным уровнем, средние значения и стандартные отклонения для каждой группы лечения, PDS-B* (Пример 1, Часть В)

* Фармакодинамические наборы PDS-A и PDS-B:

30 Включают всех поддающихся оценке пациентов из набора данных о пролеченных пациентах испытания Части А и В соответственно, которые предоставили по крайней мере одно поддающееся оценке наблюдение для одного из исследовательских биомаркеров и без важных отклонений от

протокола, имеющих отношение к оценке фармакодинамики. Это использовали для фармакодинамического (биомаркерного) анализа.

ПРИМЕРЫ – Клинические испытания

Пример 1: Испытание по тестированию различных доз Соединения I у пациентов с ожирением

Слепое внутри дозовых групп, плацебо-контролируемое исследование Фазы I с многократными дозами для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики различных схем дозирования Соединения I у пациентов с ожирением и избыточной массой тела.

Цели

Основная цель исследования заключалась в изучении безопасности и переносимости различных схем дозирования Соединения I у в остальном здоровых пациентов с ожирением или избыточным весом, а также в определении схемы повышения дозирования, которая сводит к минимуму нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (НЯ).

Методология

Слепой метод внутри дозовых групп, рандомизированный, плацебо-контролируемый

Количество пациентов

Запланированное: привлеченных к испытанию: 117

Фактическое: прошедших в испытание: 109 (Часть А) и 70 (Часть В)

Количество пациентов	Количество пациентов		
	привлечен.	пролечен.	проанализир.
	16		
Фактическое (прод.):	(первич. конеч. точка)		
Схемы дозирования Части А , 6-недельное повышение дозы ¹			
Группа ежедн. доз.	16	15	15
Группа еженед. доз. 1	19	17	17
Группа еженед. доз. 2	18	18	18
Группа еженед. доз. 3	17	17	17
Группа плацебо	13	13	13
Схемы дозирования Части В , 16-недельное повышение дозы ¹			
Группа еженед. доз. 4	13	13	13
Группа еженед. доз. 5	13	11	11
Группа еженед. доз. 6	13	12	12
Группа плацебо	9	9	9

1 Подробности схем дозирования представлены ниже

Диагноз

Пациенты, отнесенные к категории людей с ожирением или избыточной массой тела, но в остальном здоровые

5 Основные критерии включения

- Пациенты мужского пола (Часть А); пациенты мужского и женского пола (Часть В)

- Возраст от 18 до <70 лет

- ИМТ от 27 до <40 кг/м²

10 • Масса тела по меньшей мере 70 кг для женщин и 80 кг для мужчин

- Стабильная масса тела определяется как изменение не более чем на 5% в течение 3 месяцев до скрининга

Раствор Соединения I для инъекции (2 мг/мл)

Доза: Часть А, 6-недельное повышение дозы

Группа ежедн. дозирования: 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,35, 0,45 мг 1 раз в день в течение 1 недели

Группа еженедельного дозирования 1: 0,3, 0,6, 0,9, 1,2, 1,5, 1,8 мг один раз в неделю

Группа еженедельного дозирования 2: 0,4, 0,8, 1,2, 1,6, 2,0, 2,4 мг один раз в неделю

Группа еженедельного дозирования 3: 0,6, 0,6, 1,2, 1,8, 2,4, 3,0 мг один раз в неделю

15

Часть В, 16-недельное повышение дозы

Группа еженедельного дозирования 4: 0,6, 0,6, 0,6, 0,6, 1,2, 1,2, 1,2, 1,2, 1,8, 1,8, 1,8, 1,8, 2,4, 2,4, 2,4, 2,4 мг один раз в неделю

Группа еженедельного дозирования 5: 0,6, 0,6, 1,2, 1,2, 1,8, 1,8, 2,4, 2,4, 3,0, 3,0, 3,6, 3,6, 4,2, 4,2, 4,8, 4,8 мг один раз в неделю

Группа еженедельного дозирования 6: 0,3, 0,3, 0,6, 0,6, 0,9, 0,9, 1,2, 1,2, 1,5, 1,5, 1,8, 1,8, 2,1, 2,1, 2,4, 2,4 мг два раза в неделю

Способ введения:

Подкожная инъекция

Лекарственный препарат сравнения:

20 Плацебо

Доза: не применимо

Способ введения: подкожная инъекция

Продолжительность лечения

6 недель (Часть А) и 16 недель (Часть В)

25 Клиническая фармакология

Первичная конечная точка этого испытания описана в разделе безопасности ниже.

Вторичными конечными точками были C_{\max} после первой дозы и AUC_{0-168} . Вторичные конечные точки были применимы только для схем еженедельного дозирования.

Критерии безопасности для оценки

5 Первичной конечной точкой для оценки безопасности и переносимости Соединения I было совокупное число пациентов, вышедших из режима повышения дозы по схеме повышения дозирования.

Дополнительные интересующие исследователя критерии:

- 10 • НЯ (включая клинически значимые результаты физикального обследования и оценки местной переносимости)
 - Лабораторные тесты на безопасность
 - ЭКГ в 12-ти отведениях
 - Основные показатели состояния организма (кровяное давление, скорость пульса)
- 15 • Непрерывная ЭКГ (включая среднесуточную частоту сердечных сокращений)
 - Оценка исследователем местной переносимости
 - Совокупное количество [N (%)] пациентов, вышедших из режима повышения дозирования по схеме повышения дозирования и неделе

20 Статистические методы

Описательная статистика рассчитывалась для всех конечных точек. Для первичной конечной точки исследовательские 95% CI для пропорций были рассчитаны с использованием нормальной аппроксимации. Были рассчитаны исследовательские 95% CI для разницы пропорций, сравнивающих схемы повышения дозирования. Пропорциональность дозы Соединения I исследовали с использованием регрессионной модели. Никакого формального промежуточного анализа не проводилось. Данные завершенных 6-недельных групп участников (когорт) были проанализированы перед блокировкой базы данных для внутреннего принятия решений.

РЕЗЮМЕ – ВЫВОДЫ

**Пациенты, участвующие в испытании, и соблюдение протокола
клинического испытания**

Часть А

5 Лечение получили восемьдесят пациентов. Десять пациентов (12,5%) преждевременно прекратили прием исследуемого лекарственного средства, чаще всего из-за нежелательного явления (6 пациентов, 7,5%).

10 Часть А испытания проводилась только у пациентов мужского пола. Все пациенты, кроме двух, были белой расы. Ни один из пациентов не был указан как «испанец или латиноамериканец». Все пациенты были отнесены к категории лиц с ожирением или избыточной массой тела. Обзор демографических характеристик представлен в Таблице 1 ниже. О важных отклонениях от протокола не сообщалось.

Таблица 1. Демографические характеристики, Часть А

	Плацебо	Ежедн.	Еженед. 1	Еженед. 2	Еженед. 3	Всего
Количество пациентов,						
N (%)	13 (100,0)	15 (100,0)	17 (100,0)	18 (100,0)	17 (100,0)	80 (100,0)
Пациенты м. пола, N (%)	13 (100,0)	15 (100,0)	17 (100,0)	18 (100,0)	17 (100,0)	80 (100,0)
Раса, N (%)						
Белые	12 (92,3)	15 (100,0)	16 (94,1)	18 (100,0)	17 (100,0)	78 (97,5)
Черн. или афроамер.	0	0	1 (5,9)	0	0	1 (1,3)
Коренные гавайцы или др. островитяне	1 (7,7)	0	0	0	0	1 (1,3)
						тихоокеанские
Средний возраст (SD) [лет]	53,2 (8,5)	48,1 (7,7)	42,6 (11,8)	49,6 (9,7)	39,1 (12,6)	46,2 (11,3)
Средняя масса тела (SD) [кг]	92,72 (6,16)	98,02 (9,28)	97,88 (10,79)	95,17 (12,43)	97,38 (9,69)	96,35 (10,03)
Средн. ИМТ (SD) [кг/м ²]	29,71 (1,61)	30,70 (2,85)	30,30 (2,47)	30,33 (2,90)	30,28 (2,32)	30,28 (2,46)

15 Запланированная общая доза Соединения I на пациента, основанная на заранее установленном повышении дозирования, составляла 10,50 мг (группа ежедневного дозирования лек. ср-ва), 6,30 мг (Группа еженедельного дозирования 1), 8,40 мг (Группа еженедельного дозирования 2) и 9,60 мг (Группа еженедельного дозирования 3). Фактическая средняя общая доза на одного

20 пациента составила 10,5 мг (SD 0,0) для группы ежедневного дозирования, 4,75 мг (SD 2,04) для Группы еженедельного дозирования 1, 6,38 мг (SD 2,58) для Группы еженедельного дозирования 2 и 6,85 мг (SD 2,53) для Группы еженедельного дозирования 3.

Первичная контрольная точка

Доля пациентов, которые отказались от дозирования с повышением, постепенно увеличивалась с удлинением периода испытания от группы ежедневного дозирования (0 пациентов) до Группы еженедельного дозирования 1 (6 пациентов, 35,3%), Группы еженедельного дозирования 2 (8 пациентов, 44,4%) и Группы еженедельного дозирования 3 (13 пациентов, 76,5%). В целом, 27 пациентов (40,3%), получавших Соединение I, отказались от запланированного дозирования с повышением (Таблица 2).

Таблица 2. Прекращение дозирования по группам дозирования, Часть А

Группа дозир.	Пациенты	Пациенты, отказавшиеся от дозирования с повышением, N (%)	95% CI для части
Плацебо	13	2 (15,4)	(0,000, 34,998)
Ежедн. группа	15	0	-
Еженед. гр. 1	17	6 (35,3)	(12,577, 58,011)
Еженед. гр. 2	18	8 (44,4)	(21,489, 67,400)
Еженед. гр. 3	17	13 (76,5)	(56,307, 96,635)
Всего Соед. I	67	27 (40,3)	(28,554, 52,043)

Часть В

Пролечено 45 пациентов. Восемь пациентов (17,8%) преждевременно прекратили прием исследуемого лекарственного средства, чаще всего из-за нежелательного явления (6 пациентов, 13,3%).

Большинство пациентов были мужчинами. Все пациенты были белой расы, и все они были отнесены к категории лиц с ожирением или избыточным весом. Ни один из пациентов не был указан как «испанец или латиноамериканец». Обзор демографических характеристик представлен в Таблице 3 ниже. О важных отклонениях от протокола не сообщалось.

Таблица 3. Демографические характеристики, Часть В

	Плацебо	Еженед. 4	Еженед. 5	Еженед. 6	Всего
К-во пациент., N (%)	9 (100,0)	13 (100,0)	11 (100,0)	12 (100,0)	45 (100,0)
Пол, N (%)					
Мужской	6 (66,7)	9 (69,2)	7 (63,6)	9 (75,0)	31 (68,9)
Женский	3 (33,3)	4 (30,8)	4 (36,4)	3 (25,0)	14 (31,1)
Белые пациенты	9 (100,0)	13 (100,0)	11 (100,0)	12 (100,0)	45 (100,0)
Средн. возраст, (SD) [лет]	44,6 (10,3)	45,0 (16,8)	48,9 (14,0)	42,2 (12,7)	45,1 (13,7)
Средн. масса (SD) [кг]	101,02 (17,15)	87,65 (9,92)	94,15 (19,16)	95,75 (12,58)	94,07 (15,04)
Средн. ИМТ (SD) [кг/м ²]	32,33 (4,28)	29,64 (1,92)	30,45 (3,66)	31,68 (3,69)	30,92 (3,45)

Запланированная общая доза Соединения I на пациента, основанная на заранее установленном дозировании, составляла 24,00 мг (Группа еженедельного дозирования 4), 43,20 мг (Группа еженедельного дозирования 5) и 43,20 мг (Группы еженедельного дозирования 6). Средняя фактическая общая доза на одного пациента составила 16,39 мг (9,75) для Группы еженедельного дозирования 4, 38,24 мг (SD 11,05) для Группы еженедельного дозирования 5 и 42,60 мг (2,08) для Группы еженедельного дозирования 6.

Первичная конечная точка

Доля пациентов, отказавшихся от дозирования с повышением, была самой высокой в Группе еженедельного дозирования 5 (4 пациента, 36,4%), и самой низкой в Группе еженедельного дозирования 6 (1 пациент, 8,3%). В целом, 8 пациентов (22,2%), получавших Соединение I, отказались от запланированного дозирования с повышением (Таблица 4).

Таблица 4. Прекращение дозирования по группам дозирования, Часть В

Группа дозир.	Пациенты	Пациенты, отказавшиеся от дозирования с повышением, N (%)	95% CI для части
Плацебо	9	0	-
Еженед. гр. 4	13	3 (23,1)	(0,174, 45,980)
Еженед. гр. 5	11	4 (36,4)	(7,936, 64,791)
Еженед. гр. 6	12	1 (8,3)	(0,000, 23,971)
Всего Соед. I	36	8 (22,2)	(8,642, 35,803)
Всего	45	8 (17,8)	(6,607, 28,948)

Результаты клинической фармакологии

Отдельные ФК-параметры Соединения I представлены в Таблице 5. После подкожного введения Соединения I средние значения C_{max} и AUC_{0-168} в плазме увеличивались при дальнейшем еженедельном дозировании: в Группе еженедельного дозирования 1 и 2 путем увеличения еженедельной дозы и в Группе еженедельного дозирования 3 дополнительно по причине накопления (первые две недели). То же самое справедливо и для групп дозирования в течение 16 недель. C_{max} и AUC_{0-168} увеличивались, с одной стороны, за счет увеличения еженедельной дозы, а с другой стороны, за счет накопления после применения аналогичных последующих доз.

Таблица 5. Фармакокинетические параметры Соединения I в плазме после подкожного введения различных доз Соединения I в различных схемах дозирования с повышением

Схема еженедельного дозирования с повышением дозы 1																		
Неделя	1			2			3			4			5			6		
Доза	0,3 мг			0,6 мг			0,9 мг			1,2 мг			1,5 мг			1,8 мг		
	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]
AUC ¹	11	617	16,6	15	1410	16,2	12	2480	10,9	10	3360	10,5	10	4490	9,79	9	5530	10,7
C _{max} [нМ]	16	5,08	25,0	16	12,3	25,5	13	20,6	15,0	10	28,1	11,0	10	37,8	15,1	9	45,5	13,2
Схема еженедельного дозирования с повышением дозы 2																		
Неделя	1			2			3			4			5			6		
Доза	0,4 мг			0,8 мг			1,2 мг			1,6 мг			2,0 мг			2,4 мг		
	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]
AUC ¹	12	818	20,0	14	2040	17,2	12	3560	13,1	10	5130	15,7	8	6550	11,6	8	8190	12,8
C _{max} [нМ]	16	6,51	32,2	15	16,9	23,4	13	31,7	24,9	10	44,3	19,2	8	57,7	10,3	8	70,6	14,8
Схема еженедельного дозирования с повышением дозы 3																		
Неделя	1			2			3			4			5			6		
Доза	0,6 мг			0,6 мг			1,2 мг			1,8 мг			2,4 мг			3,0 мг		
	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]
AUC ¹	13	1240	15,8	13	1710	17,5	11	3230	11,6	9	5200	15,7	6	7190	8,88	2	10400	13,7
C _{max} [нМ]	16	10,7	23,7	15	14,4	22,2	13	28,1	15,3	10	46,5	18,1	6	63,0	7,48	2	88,7	8,70
Схема еженедельного дозирования с повышением дозы 4																		
Неделя	1			3			5			6			7			9		
Доза	0,6 мг			0,6 мг			1,2 мг			1,2 мг			1,2 мг			1,8 мг		
	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]
AUC ¹	12	1570	23,3	10	2490	16,1	7	3940	17,0	9	4700	14,3	9	5190	17,1	9	6660	15,0
C _{max} [нМ]	13	15,7	39,5	11	22,3	23,5	10	36,0	16,0	10	41,9	15,8	10	49,0	26,2	10	60,2	18,0
Неделя	11			13			15			16								
Доза	1,8 мг			2,4 мг			2,4 мг			2,4 мг								
AUC ¹	7	8160	15,7	6	10300	22,2	5	10900	23,8	6	11500	20,9						
C _{max} [нМ]	9	69,9	16,4	7	88,3	22,2	7	87,1	22,1	7	97,3	21,7						
¹ AUC ₀₋₁₆₈ [нМ*ч]																		
Схема еженедельного дозирования с повышением дозы 5																		
Неделя	1			3			5			6			7			9		
Доза	0,6 мг			1,2 мг			1,8 мг			1,8 мг			2,4 мг			3,0 мг		
	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]
AUC ¹	8	1440	34,1	10	3790	27,7	8	6080	25,7	10	6770	27,8	9	9080	27,3	9	11300	24,8
C _{max} [нМ]	11	13,2	38,9	11	31,5	31,7	10	57,9	25,7	10	63,3	29,7	10	77,8	29,0	10	102	30,1
Неделя	11			13			15			16								
Доза	3,6 мг			4,2 мг			4,8 мг			4,8 мг								
AUC ¹	9	14200	28,5	6	15900	23,5	6	18700	24,7	6	19700	23,5						
C _{max} [нМ]	9	129	26,6	7	134	26,4	7	161	25,4	7	193	15,8						

Схема дозирования 2 раза в неделю с повышением дозы																		
Неделя	1			3			5			6			7			9		
Доза	0,3 мг			0,6 мг			0,9 мг			0,9 мг			1,2 мг			1,5 мг		
	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]
AUC ₀₋₇₂ [нМ*ч]	5	342	22,8	8	1200	17,9	9	2390	21,2	12	2780	25,5	10	3560	16,2	9	5000	18,5
C _{max} [нМ]	12	5,38	26,2	12	20,4	22,0	12	40,8	19,7	12	49,2	28,1	12	58,8	18,1	12	78,3	25,2
Неделя	11			13			15			16								
Доза	1,8 мг			2,1 мг			2,4 мг			2,4 мг								
AUC ₀₋₇₂ [нМ*ч]	12	5690	23,0	8	6700	25,9	9	7620	19,8	10	8550	16,4						
C _{max} [нМ]	12	93,6	21,9	11	108	22,0	11	132	25,0	11	142	16,0						
¹ AUC ₀₋₁₆₈ [нМ*ч]																		

Во всех Схемах еженедельного дозирования с повышением дозы (включая схему 2 раза в неделю) средние геометрические (средн. геом.) значения Соединения I в плазме крови AUC₀₋₁₆₈ находятся в интервале от 617 нмоль·ч/л для первой 0,3 мг дозы Группы еженедельного дозирования 1 до 19700 нмоль·ч/л для последней 4,8 мг дозы в Схеме еженедельного дозирования с повышением дозы 5.

Во всех Схемах еженедельного дозирования с повышением дозы (включая схему 2 раза в неделю) средние геометрические значения Соединения I в плазме крови C_{max} находятся в интервале от 5,08 нмоль/л для первой 0,3 мг дозы Группы еженедельного дозирования 1 до 193 нмоль/л для последней 4,8 мг дозы в Схеме еженедельного дозирования с повышением дозы 5.

Результаты касательно безопасности

Часть А

У всех пациентов в группах, получавших Соединение I, сообщалось о нежелательных явлениях, которые были оценены исследователем как связанные с исследуемым лекарственным средством. У трех пациентов (3,8%, все в группах, получавших Соединение I) наблюдались явления тяжелой интенсивности, а у 6 пациентов (7,5%) были НЯ, приведшие к прекращению лечения. У одного пациента было зарегистрировано серьезное НЯ (Таблица 6; подробности об этом событии см. ниже). Ни один пациент не умер.

Таблица 6. Общий обзор нежелательных явлений, Часть А

	Плацебо	Ежедн.	Еженед. 1	Еженед. 2	Еженед. 3	Всего Соед. I	Всего
Общее количество пациентов							
N (100%)	13	15	17	18	17	67	80
Пациенты с любыми НЯ							
N (%)	10 (76,9)	15 (100)	17 (100)	18 (100)	17 (100)	67 (100)	77 (96,3)
НЯ тяж. интенсивности							
НЯ, которые были оценены исследователем как связанные с исследуемым лекарственным средством	9 (69,2)	15 (100)	17 (100)	18 (100)	17 (100)	67 (100)	76 (95,0)
НЯ, приведшие к прекращению участия в испытаниях лек. ср-ва	1 (7,7)	0	1 (5,9)	2 (11,1)	2 (11,8)	5 (7,5)	6 (7,5)
Серьезные НЯ	0	0	0	1 (5,6)	0	1 (1,5)	1 (1,3)
Другие важные НЯ (ICH E3)	1 (7,7)	0	1 (5,9)	2 (11,1)	2 (11,8)	5 (7,5)	6 (7,5)

Наиболее частыми НЯ по SOC (классу систем органов) были желудочно-кишечные расстройства (всего 82,5%). Другими типами НЯ, зарегистрированными как минимум у 20% пациентов в целом, были нарушения обмена веществ и питания (66,3%), «общие расстройства и состояния в месте введения» (52,5%), расстройства нервной системы (45,0%), сердечные расстройства (27,5%), а также инфекции и инвазии (22,5%). У двух пациентов были явления, имеющие отношение к местной переносимости в месте инъекции (Группа ежедневного дозирования и группа плацебо).

Наиболее распространенными НЯ, связанными с приемом препарата, были тошнота и снижение аппетита (каждое по 62,5%). Другими связанными явлениями, о которых сообщалось как минимум у 20% пациентов, были раннее насыщение (41,3%), диспепсия (33,8%), вздутие живота (32,5%), головная боль (26,3%), диарея (25,0%) и рвота (21,3%). В группе, получавшей ежедневное дозирование, не было зарегистрировано никаких сердечных нарушений, связанных с лекарственным средством, тогда как в других группах Соединения I частота колебалась от 29,4 до 47,1%. Кроме того, в группе ежедневного дозирования было меньше случаев, связанных с приемом лекарственного средства, чем в других группах Соединения I, связанных с вздутием живота

(Группа ежедневного дозирования: 13,3%; другие группы Соединения I: диапазон от 38,9 до 52,9%) и рвотой (Группа ежедневного дозирования: ни одного случая; другие группы Соединения I: диапазон от 23,5 до 38,9%).

У трех пациентов (3,8%) были зарегистрированы НЯ тяжелой интенсивности. Из них у 2 пациентов была зарегистрирована тяжелая диарея (Группа еженедельного дозирования 1 и Группа еженедельного дозирования 2), а у одного пациента - сильная рвота (Группа еженедельного дозирования 2).

См. Фигуру 1 а)

У одного пациента было зарегистрировано серьезное НЯ (желудочковая тахикардия, Группа еженедельного дозирования 2). Явление было оценено исследователем как связанное с исследуемым лекарственным средством и привело к прекращению лечения. Пациент выздоровел от этого явления в день его начала. Первоначально исследователь счел явление несерьезным. Позже явление было переклассифицировано как серьезное, поскольку предпочтительный термин «желудочковая тахикардия» был добавлен в список Спонсора «Всегда серьезные явления» после первоначального сообщения о явлении.

В ходе клинических лабораторных анализов не было выявлено клинически значимых результатов, связанных с лечением. Непрерывный мониторинг ЭКГ в течение 24 часов выявил увеличение средней частоты сердечных сокращений во всех группах лечения Соединением I.

Часть В

У большинства пациентов в группах, получавших Соединение I, сообщалось о нежелательных явлениях, которые были оценены исследователем как связанные с исследуемым препаратом (97,8%). НЯ тяжелой интенсивности были зарегистрированы у 22,2% пациентов, а у 13,3% пациентов были НЯ, приведшие к прекращению лечения. О серьезных НЯ не сообщалось (Таблица 7). Ни один пациент не умер.

Таблица 7. Общий обзор нежелательных явлений, Часть В

	Плацебо	Еженед. 4	Еженед. 5	Еженед. 6	Всего Соед. I	Всего
Количество пациентов, N (100%)	9	13	11	12	36	45
Пациенты с любыми НЯ, N (%)	9 (100,0)	13 (100,0)	11 (100,0)	11 (91,7)	35 (97,2)	44 (97,8)
Тяжелые НЯ	2 (22,2)	4 (30,8)	4 (36,4)	0	8 (22,2)	10 (22,2)
НЯ, которые были	9 (100,0)	13 (100,0)	11 (100,0)	11 (91,7)	35 (97,2)	44 (97,8)

оценены исследователем как связанные с исследуемым лекарственным средством						
НЯ, приведшие к прекращению участия в испытаниях	0	3 (23,1)	2 (18,2)	1 (8,3)	6 (16,7)	6 (13,3)
Серьёзные НЯ	0	0	0	0	0	0
Другие важные НЯ (ICH E3)	0	4 (30,8)	3 (27,3)	1 (8,3)	8 (22,2)	8 (17,8)

Наиболее частыми НЯ по SOC были желудочно-кишечные расстройства (80,0%). Другими типами НЯ, зарегистрированными как минимум у 20% пациентов в целом, были нарушения обмена веществ и питания (77,8%), расстройства нервной системы (51,1%), инфекции и инвазии (44,4%), «общие расстройства и состояния в местах введения» (42,2%) и «заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани» (22,2%). У трех пациентов были получены результаты, основанные на местной переносимости места инъекции (Группа еженедельного дозирования 5 и Группа еженедельного дозирования 6).

См. Фигуру 1 б)

Наиболее частым НЯ, связанным с применением лекарственного средства, было снижение аппетита (73,3%). Другими явлениями, о которых сообщалось как минимум у 20% пациентов, были тошнота (55,6%), головная боль (44,4%), рвота (44,4%), диспепсия (37,8%), диарея (33,3%) и отрыжка (28,9%). Связанные с приемом лекарственного средства желудочно-кишечные расстройства встречались реже в Группе еженедельного дозирования 6 (58,3%), чем в Группе еженедельного дозирования 4 (92,3%) и Группе еженедельного дозирования 5 (все пациенты). В Части В не было случаев сердечных заболеваний, связанных с приемом лекарственных средств.

У десяти пациентов (22,2%) были зарегистрированы НЯ тяжелой степени тяжести, большинство из которых представляли собой желудочно-кишечные расстройства (9 пациентов, 20,0%).

В ходе клинических лабораторных анализов не было выявлено клинически значимых явлений, связанных с лечением. Анализ ЭКГ выявил увеличение частоты сердечных сокращений во всех группах лечения Соединением I.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, исследование схем ежедневного и еженедельного дозирования с повышением дозы Соединения I у пациентов с избыточным весом или

ожирением не выявило неожиданных проблем с безопасностью или переносимостью. У большинства пациентов в группах, получавших Соединение I, сообщалось о желудочно-кишечных расстройствах, чаще всего о тошноте. При ежедневной схеме дозирования не было зарегистрировано никаких нарушений со стороны сердца, связанных с лекарственным средством, а некоторые желудочно-кишечные расстройства были заметно уменьшены по сравнению со Схемами еженедельного дозирования в течение 6 недель. При применении 16-недельных схем дозирования не было зарегистрировано никаких нарушений сердечной деятельности, связанных с приемом лекарственного средства. Схема дозирования два раза в неделю (Группа еженедельного дозирования б) показала самую низкую частоту желудочно-кишечных расстройств, связанных с лекарственным средством, среди 16-недельных схем дозирования. После введения Соединения I воздействия в показателях C_{max} и AUC_{0-168} увеличивались с увеличением дозы или накапливались после применения аналогичных последующих доз.

Дальнейшая конечная точка – масса тела

Эффект различных доз, включая различные схемы повышения дозировки Соединения I, на массу тела оценивали до (исходный уровень) и в разные моменты времени после введения дозы Соединения I в течение 6 недель (Часть А) и 16 недель (Часть В). Исходный уровень определяют как последнее измерение перед первым введением Соединения I. Изменение массы тела оценивали двумя способами: абсолютное изменение от исходного уровня (кг) и изменение от исходного уровня в процентах (%). Среднеарифметическая масса тела снизилась после введения Соединения I, как в отношении абсолютного, так и процентного изменения через 6 недель (Фигура 1в)) и после 16 недель лечения (Фигура 1г)).

В период наблюдения масса тела снова медленно увеличивалась после окончания лечения в Части А и Части В в Группе еженедельного дозирования 4 и 5.

Статистический анализ с коррекцией на плацебо выявил максимальное процентное снижение средней массы тела в конце исследования (ЕОТ; день 43) с $-5,79 \pm 1,05$ % в Группе ежедневного дозирования, $-4,22 \pm 1,02$ % в Группе еженедельного дозирования 1, $-4,92 \pm 1,00$ % в Группе еженедельного

дозирования 2, и $-4,48 \pm 1,02$ % в Группе еженедельного дозирования 3 после 6 недель лечения (Часть А).

Максимальная скорректированная на плацебо потеря веса после 16 недель лечения (Часть В) может быть определена на 113-й день: $-9,03 \pm 1,63$ % в Группе еженедельного дозирования 4, $-11,2 \pm 1,64$ % в Группе еженедельного дозирования 5, и $-13,8 \pm 1,60$ % в Группе еженедельного дозирования 6.

Как описано выше, из соображений переносимости пациентам разрешалось прекратить повышение дозы в любое время и оставаться на предыдущей дозе. Поэтому невозможно установить четкую зависимость от дозы между различными группами лечения, поскольку существует перекрытие доз, которые принимали пациенты в разных группах.

Пример 2: Исследование по тестированию различных доз Соединения I на здоровых японских мужчинах.

Простое слепое, рандомизированное, многодозовое, плацебо-контролируемое исследование Фазы I для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики различных схем повышения дозы Соединения I у здоровых японских мужчин с ИМТ 23-40 кг/м².

Цели

Основные цели заключались в изучении безопасности, переносимости, фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) различных схем повышения дозы Соединения I у здоровых японских мужчин с ИМТ от 23 до 40 кг/м², а также в определении схемы повышения дозы для будущих исследований.

Методология

Это исследование представляло собой рандомизированное плацебо-контролируемое одинарное слепое клиническое испытание в параллельных группах с использованием до трех схем повышения дозы (группы дозирования [DG] 1 - 3) на здоровых японских мужчинах с ИМТ от 23 до 40 кг/м². Еженедельное (DG1 и DG2) или два раза в неделю (DG3) дозирование в этой схеме позволяло немедленно провести клиническую оценку того, является ли дальнейшее увеличение кумулятивной еженедельной дозы безопасным и хорошо переносимым.

Продолжительность лечения составила в общей сложности 16 недель, включая фазу повышения дозы Соединения I для минимизации нежелательных

явлений (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). За этим следовал 4-недельный период наблюдения.

Количество пациентов

Запланированное: привлеченных к испытанию: 36

5 Фактическое: вошедших в испытание: 37

Соединение I DG1:

Вошедших: 10 пролеченных: 9 проанализированных (на первичную конечную точку): 9

Соединение I DG2:

10 Вошедших: 9 пролеченных: 9 проанализированных (на первичную конечную точку): 9

Соединение I DG3:

Вошедших: 9 пролеченных: 9 проанализированных (на первичную конечную точку): 9

15 Плацебо (сопоставимое с Соединением I):

Вошедших: 9 пролеченных: 9 проанализированных (на первичную конечную точку): 9

Диагноз

Не применимо

20 Основные критерии включения

Были включены здоровые японские мужчины-добровольцы в возрасте от 20 до 45 лет со стабильным в течение 3 месяцев (определяемым как изменение не более 5%) ИМТ от 23 до 40 кг/м², минимальной абсолютной массой тела 65 кг и HbA1c <6,5%.

25 Раствор Соединения I для инъекции (2 мг/мл)

Дозы: 16-недельное повышение дозы

DG1: 0,3, 0,6, 0,9, 1,2, 1,5, 1,8, 1,8, 1,8, 1,8, 1,8, 1,8, 1,8, 1,8, 1,8, 1,8 мг один раз в неделю

DG2: 0,6, 0,6, 1,2, 1,2, 1,8, 1,8, 2,4, 2,4, 3,0, 3,0, 3,6, 3,6, 4,2, 4,2, 4,8, 4,8 мг один раз в неделю

30 DG3: 0,3, 0,3, 0,6, 0,6, 0,9, 0,9, 1,2, 1,2, 1,5, 1,5, 1,8, 1,8, 2,1, 2,1, 2,4, 2,4 мг два раза в неделю

Способ введения:

Подкожная инъекция

Продукт сравнения:

Плацебо (сопоставимое с Соединением I)

Доза: не применимо

Способ введения: Подкожная инъекция

5 Продолжительность лечения

16 недель лечения с последующим 4-недельным наблюдением после прекращения испытания лекарственного средства

Клиническая фармакология/другие критерии оценки

10 Первичной конечной точкой в этом испытании была конечная точка безопасности, она описана в разделе безопасности ниже.

Вторичными конечными точками были площадь под кривой зависимости концентрации аналита в плазме от времени за интервал времени от 0 до 168 часов (AUC_{0-168}) и максимальная измеренная концентрация аналита в плазме (C_{max}) после введения первой дозы.

15 Критерии безопасности для оценки

Первичной конечной точкой для оценки безопасности и переносимости Соединения I был совокупный процент (%) пациентов, вышедших из режима повышения дозы по схеме повышения дозы.

Дополнительные интересующие исследователя критерии:

- 20
- НЯ (включая клинически значимые результаты физикального обследования и оценки местной переносимости)
 - Лабораторные тесты на безопасность
 - Электрокардиограмма (ЭКГ) в 12-ти отведениях
 - Непрерывная ЭКГ
- 25
- Основные показатели состояния организма (кровяное давление, скорость пульса)
 - шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS)
 - Изменение частоты сердечных сокращений по сравнению с исходным
- 30
- Совокупное количество [N (%)] пациентов, исключенных из режима повышения дозы по схеме повышения дозы и неделе

Статистические методы

Основная цель этого испытания заключалась в оценке безопасности и переносимости Соединения I, а также параметров ФК и ФД с использованием описательной статистики для всех конечных точек, которые сравнивались между группами лечения. Дальнейший анализ включал линейное моделирование достижения устойчивого состояния в DG1.

РЕЗЮМЕ – ВЫВОДЫ

Пациенты, участвующие в испытании, и соблюдение протокола клинического испытания

В общей сложности 37 японских добровольцев мужского пола были распределены случайным образом, и в испытании приняли участие 36 пациентов. Один участник был распределен в группу, но прекратил испытание до начала приема исследуемого лекарственного средства из-за НЯ. Два пациента (5,6% из 36 пролеченных участников) в группе DG1 преждевременно прекратили прием исследуемого лекарственного средства из-за НЯ. Все пациенты завершили запланированное время наблюдения.

Все 36 пациентов этого испытания были мужчинами азиатского происхождения; точнее японцами. Средний возраст (SD) составил 34,2 (7,6) года, а средний ИМТ (SD) составил 25,19 (1,77) кг/м². Большинство демографических характеристик были хорошо сбалансированы между группами. Обзор демографических данных представлен в Таблице 8 ниже.

Таблица 8 Демографические данные - TS

	Плацебо		Соединен. I				Всего			
			DG1	DG2	DG3					
Количество пациентов, N (%)	9	(100,0)	9	(100,0)	9	(100,0)	9	(100,0)	36	(100,0)
Пол, N (%)										
Мужской	9	(100,0)	9	(100,0)	9	(100,0)	9	(100,0)	36	(100,0)
Раса, N (%)										
азиаты	9	(100,0)	9	(100,0)	9	(100,0)	9	(100,0)	36	(100,0)
Этническая принадлежность, N (%)										
Не испанцы/латиноамериканцы	9	(100,0)	9	(100,0)	9	(100,0)	9	(100,0)	36	(100,0)
Средний возраст (SD) [лет]	36,2	(8,5)	37,0	(8,0)	31,9	(5,8)	31,6	(7,5)	34,2	(7,6)
Средняя масса (SD) [кг]	76,56	(7,08)	73,78	(6,80)	72,17	(5,25)	77,76	(7,85)	75,06	(6,89)
Средний ИМТ (SD) [кг/м ²]	25,89	(2,00)	25,59	(1,85)	24,14	(0,82)	25,13	(1,92)	25,19	(1,77)

Планируемая общая доза Соединения I на пациента, основанная на заранее установленном повышении дозирования, составляла 24,30 мг (DG1), 43,20 мг

(DG2) и 43,20 мг (DG3). Средняя фактическая общая доза на одного пациента составила 21,067 мг (SD 7 883) для DG1, 30,667 мг (SD 10 583) для DG2 и 42,933 мг (SD 0,529) для DG3.

Сообщалось об одном важном отклонении от протокола у 1 пациента, получавшего плацебо в первой когорте схемы дозирования. Полнообъемное введение запланированной дозы (1,8 мг) не было произведено из-за утечки из шприца.

Результаты клинической фармакологии

Установленные ФК параметры Соединения I, AUC_{0-168} и C_{max} , отображены в Таблице 9; эти параметры являются предварительно установленными вторичными конечными точками этого испытания. В таблицу 9 включены только среднегеометрические ФК параметры пациентов, которые следовали запланированной схеме повышения дозы. После подкожного введения Соединения I среднегеометрические AUC_{0-168} и C_{max} в плазме увеличивались при дальнейшем еженедельном дозировании или дозировании два раза в неделю.

Таблица 9 Фармакокинетические параметры Соединения I после подкожного введения различных доз Соединения I в DG 1 - 3 (только данные с запланированной дозой)

DG1 (еженедельное введение)																		
Неделя	1			3			5			6			7			9		
Доза	0,3 мг			0,9 мг			1,5 мг			1,8 мг			1,8 мг			1,8 мг		
	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]
AUC^1	-	-	-	8	3620	14,0	8	6740	14,2	7	8410	16,3	6	9010	15,1	7	8520	6,13
C_{max} [нМ/л]	9	3,20	25,2	8	32,8	20,1	8	64,4	19,6	7	79,0	20,5	7	79,4	33,9	7	79,0	11,4
Неделя	11			13			15			16								
Доза	1,8 мг			1,8 мг			1,8 мг			1,8 мг								
AUC^1	7	8830	8,99	7	9220	11,8	6	9500	12,4	6	9620	10,3						
C_{max} [нМ/л]	7	76,3	9,32	7	80,3	14,6	6	78,3	15,2	6	84,1	11,3						

DG2 (еженедельное введение)																		
Неделя	1			3			5			6			7			9		
Доза	0,6 мг			1,2 мг			1,8 мг			1,8 мг			2,4 мг			3,0 мг		
	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]
AUC^1	8	2020	18,6	7	4930	21,7	3	6640	25,9	4	7550	18,2	4	9830	14,1	3	13700	15,7
C_{max} [нМ/л]	9	16,9	20,5	7	42,8	28,9	4	57,3	23,2	4	66,9	20,9	4	81,8	9,26	3	120	12,5
Неделя	11			13			15			16								
Доза	3,6 мг			4,2 мг			4,8 мг			4,8 мг								
AUC^1	3	16400	11,0	3	19300	12,2	3	22900	13,6	-	-	-						
C_{max} [нМ/л]	3	139	8,67	3	162	10,2	3	196	18,0	3	201	7,77						

DG3 (введение два раза в неделю)												
Неделя	1		3		5		6		7		9	
Доза	0,3 мг		0,6 мг		0,9 мг		0,9 мг		1,2 мг		1,5 мг	

	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]	N	средн. геом.	gCV [%]
AUC ¹	-	-	-	9	1640	14,8	9	3520	13,9	8	3830	16,6	9	4690	15,1	8	6720	19,3
C _{max} [нМ/л]	9	7,76	14,7	9	27,3	14,3	9	53,7	9,68	9	65,0	17,6	9	76,2	12,8	9	116	20,3
Неделя	11			13			15			16								
Доза	1,8 мг			2,1 мг			2,4 мг			2,4 мг								
AUC ¹	9	8210	18,1	7	9780	15,5	7	10200	13,8	7	11200	12,7						
C _{max} [нМ/л]	9	137	16,2	9	170	21,7	7	175	18,1	7	181	12,7						

¹ AUC₀₋₁₆₈ [нМ*ч]

Результаты по безопасности

Совокупный процент (%) пациентов, вышедших из режима повышения дозы по схеме повышения дозы, а именно заранее установленной первичной конечной точке безопасности, был выше в группе DG2 (66,7%, 6 пациентов), чем в группе DG1 (22,2%, 2 пациента) и DG3 (22,2%, 2 пациента). В целом, 10 субъектов (37,0%), получавших Соединение I, отказались от заранее запланированного повышения дозирования, в то время как ни один из субъектов в группе плацебо не отказался от участия (Таблица 10).

Таблица 10 Прекращение повышения дозирования в целом - TS

Группа лечения	К-во пациентов, отказавшихся от дозирования с повышением		
	К-во пациентов	N	(%)
Плацебо	9	0	(0,0)
DG1	9	2	(22,2)
DG2	9	6	(66,7)
DG3	9	2	(22,2)
Всего Соединения I	27	10	(37,0)

В общей сложности у 35 пациентов (97,2% из 36 участников испытания) наблюдалось как минимум 1 НЯ в течение периода лечения. У двух пациентов (5,6% из 36 участников испытания) были зарегистрированы НЯ тяжелой интенсивности: по 1 (11,1% из 9 участников испытания) в каждой группе DG2 и DG3. У всех 27 пациентов в группах дозирования Соединения I (т.е. группы DG от 1 до 3) наблюдались НЯ, которые, по мнению исследователя, были связаны с Соединением I. У двух пациентов (5,6% из 36 участников испытания), которые оба находились в группе DG1, наблюдались НЯ, приведшие к прекращению лечения. У одного субъекта (2,8% из 36 субъектов исследования) в группе DG1 было зарегистрировано СНЯ. У одного субъекта (2,8% из 36 субъектов исследования) в DG1 сообщалось о другом значительном НЯ согласно ICH E3.

Не было зарегистрировано ни случаев смерти, ни НЯ, представляющих особый интерес. В Таблице 11 представлен общий обзор НЯ в течение периода лечения.

Таблица 11 Общий обзор НЯ - TS

	Плацебо		Соединение I						Всего Соед. I		Всего	
	N	%	DG1		DG2		DG3		N	%	N	%
К-во пациентов	9	100,0	9	100,0	9	100,0	9	100,0	27	100,0	36	100,0
Пациенты с любыми НЯ	8	88,9	9	100,0	9	100,0	9	100,0	27	100,0	35	97,2
Пациенты с тяжелыми НЯ	0	0,0	0	0,0	1	11,1	1	11,1	2	7,4	2	5,6
Пациенты с НЯ, оцененными исследователем как связанными с исследуемым лек. средством	4	44,4	9	100,0	9	100,0	9	100,0	27	100,0	31	86,1
Пациенты с НЯ, приведшими к прекращению участия в испытаниях	0	0,0	2	22,2	0	0,0	0	0,0	2	7,4	2	5,6
Пациенты с НЯ, представляющими особый интерес для исследователя	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Пациенты с серьезными НЯ	0	0,0	1	11,1	0	0,0	0	0,0	1	3,7	1	2,8
Требуется госпитализация или ее продление	0	0,0	1	11,1	0	0,0	0	0,0	1	3,7	1	2,8

- 5 Наиболее распространенными НЯ по классам систем органов (SOC) были «желудочно-кишечные расстройства» у 28 участников (77,8% из 36 участников испытания). Другими типами НЯ, о которых сообщалось как минимум у 20% пациентов в целом, были «общие расстройства и состояния в месте введения» у 16 пациентов (44,4% из 36 участников испытания) и «нарушения обмена веществ и питания» у 25 пациентов (69,4% из 36 участников испытания). В классе нарушений сердечной деятельности не было зарегистрировано ни одного НЯ.
- 10 Наиболее частым НЯ по предпочтительному термину (PT) было «снижение аппетита» у 25 участников (69,4% из 36 участников испытания): 8 участников (88,9% из 9 участников испытания) в группе DG1, 9 участников (100,0% из 9 участников испытания) в DG2, 7 участников (77,8% из 9 участников испытания) в DG3 и 1 участник (11,1% из 9 участников исследования) в группе плацебо. Все НЯ в виде «снижения аппетита», зарегистрированные у субъектов в группах дозирования Соединения I, были расценены исследователем как связанные с исследуемым лекарственным средством, и это был наиболее распространенный
- 15 НЯ, связанный с лекарственным средством, у 24 участников (66,7% из 36 участников испытания).

Неблагоприятные явления тяжелой интенсивности были зарегистрированы у 2 участников (5,6% из 36 участников испытания): 1 субъект (11,1% из 9 участников испытания) в DG2 сообщил о тяжелой «рвоте» и 1 участник (11,1%

из 9 участников испытания) в DG3 сообщил о тяжелой «диарее». Оба были зарегистрированы как несерьезные НЯ и были определены исследователем как связанные с исследуемым лекарственным средством. Все остальные НЯ имели легкую или умеренную интенсивность.

5 Два участника (5,6% из 36 участников испытания), которые оба находились в группе DG1, прекратили прием исследуемого лекарственного средства из-за НЯ: 1 НЯ представляло собой «рвоту» умеренной интенсивности, которая была единственным СНЯ, о котором сообщалось в этом исследовании; другим было «повышение уровня амилазы» легкой интенсивности, которое было несерьезным
10 НЯ, и это несерьезное НЯ, приведшее к прекращению лечения, было единственным значительным НЯ, согласно ICH E3, о котором сообщалось в этом испытании. Оба НЯ были определены исследователем как связанные с исследуемым лекарственным средством и исчезли к концу испытания.

15 В отношении клинических лабораторных показателей не наблюдалось клинически значимых результатов. Ожидаемое увеличение частоты пульса наблюдалось в группах, получавших дозу Соединения I.

Никаких клинически значимых результатов не наблюдалось в отношении жизненно важных показателей, оценки ЭКГ, местной переносимости или оценки суицидального риска.

20 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Что касается безопасности, испытание еженедельного дозирования или дозирования два раза в неделю с повышением дозы Соединения I, вводившейся подкожно до 4,8 мг здоровым японским мужчинам с ИМТ от 23 до 40 кг/м², не выявило неожиданных проблем с безопасностью или переносимостью. Доля
25 участников, отказавшихся от дозирования в повышение дозы лекарственного средства, была ниже в схеме дозирования дважды в неделю (DG3), чем в схеме еженедельного дозирования (DG2). У большинства участников в группах дозирования Соединения I наблюдалось «снижение аппетита» в SOC «нарушения обмена веществ и питания», за которым следовала «диспепсия» в
30 SOC «желудочно-кишечные расстройства». Эти НЯ соответствуют известному профилю побочных эффектов агонистов рецептора GLP1. Схема дозирования два раза в неделю (DG3) показала самую низкую частоту связанных с лекарственным средством «желудочно-кишечных расстройств» среди схем дозирования. Клинически значимых нарушений со стороны сердца не

зарегистрировано. Результаты по безопасности у японцев были аналогичны результатам предыдущего испытания Фазы I, проведенного за границей.

После введения Соединения I воздействия в показателях C_{max} , AUC_{0-168} (DG1 и DG2) и AUC_{0-72} (DG3) увеличивались с увеличением дозы.

5 **Пример 3: Исследование Фазы II по подбору дозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

10 Рандомизированное исследование Фазы II в параллельных группах по подбору дозы для подкожного введения Соединения I в течение 16 недель по сравнению с плацебо и семаглутидом (открытое испытание) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Цель

Основная цель состояла в том, чтобы продемонстрировать доказательство клинической концепции (PoCC) в отношении непологой кривой «доза - эффект» и определить подходящую схему повышения дозы и диапазон доз для Соединения I с точки зрения безопасности, переносимости и эффективности.

Методология

20 Рандомизированное, контролируемое плацебо и активным препаратом сравнения, двойное слепое 16-недельное испытание внутри дозовых групп с параллельными группами. Открытая группа (семаглутид) была включена в качестве эталона для сравнения кривых ответа и обоснования предварительных условий для разработки Фазы III.

Количество пациентов

Запланированное: привлеченных к испытанию: приблизительно 410

Фактическое: отобранных в испытание: 669

25 привлеченных к испытанию: 413

	привлеч.	получ.	проанализ. (первичная конечная точка)
Всего	413	411	411
Плацебо	60	59	59
Группа дозирования 1	50	50	50
Группа дозирования 2	50	50	50
Группа дозирования 3	52	52	52
Группа дозирования 4	50	50	50
Группа дозирования 5	51	51	51
Группа дозирования 6	50	49	49
Семаглутид	50	50	50

Диагноз

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на диету, физические упражнения и лечение метформином

Основные критерии для включения

- 5 Пациенты с сахарным диабетом 2 типа в течение как минимум 6 месяцев до получения информированного согласия, у которых исходный уровень HbA1c составлял 7,0–10,0% (оба включительно), лечение стабильной дозой метформина ≥ 1000 мг/день в течение как минимум 3 месяцев до скрининга, и индекс массы тела (ИМТ) 25 кг/м^2 - 50 кг/м^2 (оба включительно) при скрининге. Исследуемый
- 10 продукт: Соединение I.

Доза:

Группа дозирования 1: 0,3 мг один раз в неделю
 Группа дозирования 2: 0,3, 0,3, 0,6, 0,6, 0,9 мг (недели 5-16) один раз в неделю
 Группа дозирования 3: 0,3, 0,6, 0,9, 1,2, 1,5, 1,8 мг (недели 6-16) один раз в неделю
 Группа дозирования 4: 0,6, 0,6, 1,2, 1,2, 1,8, 2,4, 2,7 мг (недели 7-16) один раз в неделю
 Группа дозирования 5: 0,3, 0,3, 0,6, 0,6, 0,9, 0,9, 1,2 мг (недели 7-16) два раза в неделю
 Группа дозирования 6: 0,3, 0,6, 0,9, 1,2, 1,5, 1,5, 1,8 мг (недели 7-16) два раза в неделю

Способ введения:

Раствор для инъекций

- 15 Экспериментальный продукт:

Плацебо

Доза: не применимо

Способ введения: Раствор для инъекций

Продукт сравнения:

- 20 Семаглутид

Доза: 0,25, 0,25, 0,25, 0,25, 0,5, 0,5, 0,5, 0,5, 1,0 мг (недели 9-16) один раз в неделю

Способ введения: Раствор для инъекций

Продолжительность лечения

- 25 16 недель

Эффективность и другие критерии оценивания

Первичной конечной точкой было абсолютное изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем через 16 недель.

Ключевой вторичной конечной точкой было относительное изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем через 16 недель. Вторичные конечные точки включали:

- Абсолютное изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем через 16 недель.
- Абсолютное изменение окружности талии по сравнению с исходным уровнем через 16 недель.
- Процент пациентов с потерей массы тела на 5% или более процентов по сравнению с исходным уровнем через 16 недель.

10 Процент пациентов с потерей массы тела на 10% или более процентов по сравнению с исходным уровнем через 16 недель.

Критерии безопасности для оценки

15 Конечные точки безопасности включали шкалу оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS) и различные оценки электрокардиограмм (ЭКГ). Безопасность оценивали на основании нежелательных явлений (AE), нежелательных явлений, представляющих особый интерес (НЯОИ), клинических лабораторных оценок, показателей жизнедеятельности и физического обследования. НЯОИ были предварительно указаны в протоколе как панкреатит и повреждение печени.

Статистические методы

20 Первичная конечная точка: анализ PoCC и определение дозы проводили с использованием процедуры множественного сравнения и моделирования (MCP-Mod). Сначала была рассчитана модель смешанного эффекта для повторных измерений (MMRM) для оценки эффекта лечения в каждой группе дозирования и соответствующая ковариационная матрица. Используя подход MCP-Mod, эти оценки затем были использованы для (1) проверки непологой кривой «доза-эффект» и (2) определения подходящих форм «доза-эффект» на основе выбора моделей-кандидатов, заранее определенных в протоколе. Затем окончательная модель была рассчитана путем усреднения общих значимых форм модели.

30 Вторичные конечные точки: ключевая вторичная конечная точка была проанализирована с использованием того же подхода MCP-Mod, что и для первичной конечной точки. Абсолютное изменение массы тела и изменение окружности талии оценивали с помощью MMRM. Процент пациентов с потерей массы тела $\geq 5\%$ или $\geq 10\%$ по сравнению с исходным уровнем через 16 недель

анализировали с использованием логистической регрессии и описательной статистики.

Анализ безопасности носил описательный характер.

Промежуточный анализ не проводился.

5 РЕЗЮМЕ – ВЫВОДЫ

В этом разделе (Пример 3) названы 6 групп дозирования Соединения I, исходя из поддерживающей дозы, т.е. Группа дозирования 1 обозначается как Группа Соединения I 0,3 мг, Группа дозирования 2 - как Группа Соединения I 0,9 мг, Группа дозирования 3 - как Группа Соединения I 1,8 мг, Группа дозирования 4 – как Группа Соединения I 2,7 мг, Группа дозирования 5 – как Группа Соединения I 1,2 мг два раза в неделю (bw) (2,4 мг) и Группа дозирования 6 – как Группа Соединения I 1,8 мг два раза в неделю (bw) (3,6 мг).

Участники исследования и соблюдение протокола клинического испытания

Из 413 распределенных в группы пациентов 398 пациентов (96,8%) завершили испытание, в которое вошли пациенты, преждевременно прекратившие лечение, но завершившие период наблюдения, как и планировалось. Из 411 пациентов, получавших исследуемое лекарственное средство, 80 пациентов (19,5%) преждевременно прекратили лечение. Наиболее распространенной причиной преждевременного прекращения приема исследуемого лекарственного средства было НЯ (53 пациента, в целом 12,9%), при этом более высокая частота отмечалась в группах, принимавших Соединение I, чем в Группе плацебо и Группе семаглутида.

Основные характеристики пациентов обобщены в Таблице 12.

Демографические данные, исходные характеристики, сопутствующая терапия и истории болезни были в основном сбалансированы между группами лечения; были отмечены некоторые дисбалансы между группами. Всего у 62 распределенных в группы пациентов (15%) было выявлено по крайней мере одно важное отклонение от протокола, приводящее к исключению из Выборки пациентов без нарушения протокола. Наиболее распространенной категорией было «применение запрещенных препаратов» (41 пациент /9,9%). Средняя продолжительность лечения (недели) составила 15,14 (Q1, Q3 15,00, 15,14) для Группы Соединения I 0,3 мг, 15,14 (15,14, 15,14) для Группы Соединения I 0,9 мг, 15,14 (8,57, 15,14) для Группы Соединения I 1,8 мг, 15,14 (3,86, 15,14) для Группы Соединения I 2,7 мг, 15,57 (15,57, 15,71) для Группы Соединения I 1,2

мг два раза в неделю (bw) (2,4 мг), 15,57 (14,86, 15,71) для Группы Соединения I 1,8 мг два раза в неделю (bw) (3,6 мг), 15,14 (15,00, 15,57) для Группы плацебо и 15,14 (15,14, 15,14) Для группы семаглутида.

Таблица 12: Отдельные демографические данные и выбранные базовые характеристики – Набор данных пролеченных пациентов			
Характеристики на исходном уровне	Всего	Характеристики на исходном уровне (прод.)	Всего
К-во пациентов, N (%)	411 (100,0)	ИМТ [кг/м ²], средний (SD)	33,86 (6,00)
Пол, N (%)		<30, N (%)	118 (28,7)
мужчины	233 (56,7)	от 30 до <35, N (%)	134 (32,6)
женщины	178 (43,3)	≥35, N (%)	159 (38,7)
Регион, N (%)		Время от 1 ^{го} диагноза [лет], среднее (SD)	7,59 (5,79)
Северная Америка	192 (46,7)	<1, N (%)	21 (5,1)
Европа	153 (37,2)	от 1 до <5, N (%)	142 (34,5)
Азиатско-Тихоокеанский регион	56 (16,1)	от 5 до <10, N (%)	132 (32,1)
Раса, N (%)		≥10, N (%)	116 (28,2)
белые	344 (83,7)	НbA1c [%], средний (SD)	8,07 (0,84)
азиаты	42 (10,2)	<7,0	20 (4,9)
черные/афроамериканцы	20 (4,9)	от 7,0 до <8,0	193 (47,0)
Этническая принадлежность, N (%)		от 8,0 до <9,0	130 (31,6)
Не испанцы/ латиноамериканцы	320 (77,9)	от 9,0 до <10,0	60 (14,6)
испанцы/ латиноамериканцы	91 (22,1)	≥10	8 (1,9)
Возраст [лет], средний (SD)	57,3 (9,8)	Масса [кг], средняя (SD)	96,55 (21,54)
<65, N (%)	309 (75,2)	<70	39 (9,5)
≥65, N (%)	102 (24,8)	от 70 до <80	53 (12,9)
Обхват талии [см], средний (SD)	110,3 (18,2)	от 80 до <90	77 (18,7)
		≥90	242 (58,9)

ИМТ = индекс массы тела; SD = стандартное отклонение

5

Эффективность

Первичная контрольная точка

Уровень НbA1c снижался по сравнению с исходным уровнем через 16 недель лечения во всех группах дозирования Соединения I. Снижение по сравнению с исходным уровнем было значительно большим для всех групп дозирования Соединения I по сравнению с плацебо во все тестируемые моменты времени. Максимальное абсолютное снижение НbA1c (%) по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группе, получавшей дозу Соединения I 1,8 мг, на 17 неделе (скорректированная средняя оценка MMRM = -1,72, 95% CI -1,94, -1,49), при этом аналогичные результаты наблюдались и для других Групп дозирования Соединения I, за исключением низшей дозы 0,3 мг.

15

На основании MCP-Mod прогнозируемая кривая зависимости «доза-ответ» абсолютного изменения HbA1c от исходного уровня после 16 недель лечения достигла плато при дозе Соединения I 1,8 мг один раз в неделю.

В описательном анализе первичной конечной точки 4 группы с более высокой дозой Соединения I выгодно отличались от группы семаглутида (среднее абсолютное снижение HbA1c (%) от исходного уровня на 17 неделе = -1,79 (SD 0,92) для Соединения I 1,8 мг, -1,67 (0,78) для Соединения I 2,7 мг, -1,68 (0,90) для Соединения I 1,2 мг два раза в неделю (2,4 мг), -1,79 (0,76) для Соединения I 1,8 мг два раза в неделю (3,6 мг) и -1,50 (0,84) для семаглутида).

10 ***Ключевая вторичная контрольная точка***

Относительная потеря массы тела по сравнению с исходным уровнем в течение 16 недель лечения наблюдалась во всех группах дозирования Соединения I в явной дозозависимой форме. Снижение по сравнению с исходным уровнем было значительно больше для всех групп дозирования Соединения I по сравнению с плацебо на 17 неделе, за исключением самой низкой дозы 0,3 мг. Максимальная относительная потеря массы тела (%) по сравнению с исходным уровнем была обнаружена в группе, получавшей дозу Соединения I 1,8 мг два раза в неделю (3,6 мг) на 17 неделе (скорректированная средняя оценка MMRM = -8,68, 95% CI -10,06, -7,30).

20 На основании MCP-Mod прогнозируемый ответ на дозу относительной потери массы тела по сравнению с исходным уровнем через 16 недель лечения не достиг плато при дозах Соединения I, исследованных в этом исследовании. Был продемонстрирован явный дозозависимый эффект с максимальным эффектом на потерю веса, прогнозируемым для дозы Соединения I 1,8 мг два
25 раза в неделю (3,6 мг).

В описательном анализе ключевой вторичной конечной точки 4 группы с более высокой дозой Соединения I выгодно отличались от группы семаглутида (средняя относительная потеря массы тела (%) по сравнению с исходным уровнем на 17 неделе = -6,63 (SD 5,13) для Соединения I 1,8 мг, -6,68 (4,05) для Соединения I 2,7 мг, -7,16 (6,06) для Соединения I 1,2 мг два раза в неделю (2,4 мг), -8,95 (5,33) для Соединения I 1,8 мг два раза в неделю (3,6 мг) и -5,40 (4,33) для семаглутида).

Вторичные контрольные точки

Абсолютное изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем через 16 недель

Максимальная абсолютная потеря массы тела (кг) по сравнению с
 5 исходным уровнем была обнаружена в группе, получавшей дозу Соединения I
 1,8 мг два раза в неделю (3,6 мг), на 17 неделе (скорректированное среднее
 значение = -8,38, 95% CI -9,68, -7,08). На 17 неделе снижение абсолютной
 10 потери массы тела по сравнению с исходным уровнем было значительно больше,
 чем у плацебо для всех групп дозирования Соединения I, за исключением самой
 15 низкой дозы 0,3 мг. 4 группы с более высокими дозами Соединения I (1,8 мг, 2,7
 мг, 1,2 мг два раза в неделю (2,4 мг) и 1,8 мг два раза в неделю (3,6 мг)) выгодно
 отличались от семаглутида с точки зрения потери массы тела по сравнению с
 исходным уровнем.

Абсолютное изменение окружности по сравнению с исходным уровнем 15 через 16 недель

Максимальное уменьшение абсолютной окружности талии (см) по
 сравнению с исходным уровнем было обнаружено в группе, получавшей дозу
 Соединения I 1,8 мг два раза в неделю (3,6 мг) на 17 неделе (скорректированная
 20 средняя оценка MMRM = -10,49, 95% CI -13,84, -7,14), по сравнению с
 семаглутидом (-4,82, 95% CI -7,79, -1,84). Данные об абсолютном изменении
 окружности талии по сравнению с исходным уровнем сильно различались с
 широкими доверительными интервалами.

Процент пациентов с потерей массы тела $\geq 5\%$ по сравнению с исходным 25 уровнем через 16 недель

Доля пациентов с потерей массы тела $\geq 5\%$ по сравнению с исходным
 уровнем через 16 недель лечения увеличивалась с увеличением дозы Соединения
 I. Более 50% пациентов, получавших Соединение I в дозе 1,2 мг два раза в
 неделю (2,4 мг) или Соединение I в дозе 1,8 мг два раза в неделю (3,6 мг),
 достигли потери массы тела на $\geq 5\%$. В группе семаглутида у 38,0% пациентов
 30 наблюдалась потеря массы тела $\geq 5\%$.

Процент пациентов с потерей массы тела $\geq 10\%$ по сравнению с исходным уровнем через 16 недель

Доля пациентов с потерей массы тела $\geq 10\%$ по сравнению с исходным
 уровнем через 16 недель лечения увеличивалась в зависимости от дозы.

Примерно четверть пациентов, получавших Соединение I в дозе 1,2 мг два раза в неделю (2,4 мг), и одна треть пациентов, получавших Соединение I в дозе 1,8 мг два раза в неделю (3,6 мг), могли достичь потери массы тела на $\geq 10\%$. В группе семаглутида у 16,0% пациентов наблюдалась потеря массы тела $\geq 10\%$.

5 Результаты по безопасности

Нежелательные явления

По сравнению с группой плацебо и группой семаглутида, во всех группах Соединения I наблюдалась более высокая частота пациентов с по крайней мере одним зарегистрированным НЯ, с НЯ, определенными исследователем как
10 связанные с лекарственным средством, и НЯ, приводившими к прекращению приема исследуемого лекарственного средства. О тяжелых НЯ и серьезных НЯ сообщалось с низкой частотой в группах, принимавших Соединение I, и в группе, принимавшей плацебо; в группе семаглутида не было зарегистрировано ни
15 тяжелых НЯ, ни серьезных НЯ. Все серьезные НЯ относились к категории «требуется госпитализация или её продление» (Таблица 13).

Таблица 13: Общий обзор нежелательных явлений – TS

Категория НЯ	Плацебо N (%)	Соед. I	Соед. I	Соед. I	Соед. I	Соед. I	Соед. I	Сема- глутид N (%)	Всего Соед. I N (%)
		0,3 мг N (%)	0,9 мг N (%)	1,8 мг N (%)	2,7 мг N (%)	1,2 bw (2,4) мг N (%)	1,8 bw (3,6) мг N (%)		
К-во пациентов	59 (100,0)	50 (100,0)	50 (100,0)	52 (100,0)	50 (100,0)	51 (100,0)	49 (100,0)	50 (100,0)	302 (100,0)
Любые НЯ	31 (52,5)	33 (66,0)	38 (76,0)	42 (80,8)	41 (82,0)	39 (76,5)	42 (85,7)	26 (52,0)	235 (77,8)
Тяжелые НЯ НЯ, определенные исследователем как связанные с лек. средством	4 (6,8) 13 (22,0)	3 (6,0) 25 (50,0)	1 (2,0) 26 (52,0)	4 (7,7) 33 (63,5)	3 (6,0) 29 (58,0)	2 (3,9) 28 (54,9)	3 (6,1) 36 (73,5)	0 19 (38,0)	16 (5,3) 177 (58,6)
НЯ, приводившие к прекращению приема исслед. лек. средства	3 (5,1)	5 (10,0)	5 (10,0)	11 (21,2)	15 (30,0)	4 (7,8)	8 (16,3)	2 (4,0)	48 (15,9)
НЯ, представляющие особый интерес для исследователя	0	0	0	1 (1,9)	0	0	0	0	1 (0,3)
Серьезные НЯ	3 (5,1)	1 (2,0)	4 (8,0)	3 (5,8)	2 (4,0)	1 (2,0)	0	0	11 (3,6)

О нежелательных явлениях чаще всего сообщалось при желудочно-кишечных расстройствах SOC, за которыми следовали нарушения обмена
20 веществ и питания, и чаще всего сообщалось о Группых, принимавших Соединение I, чем о Группе плацебо и Группе, принимавшей семаглутид. На уровне РТ наиболее часто сообщаемыми НЯ были тошнота (все группы дозирования Соединения I: 109 пациентов/36,1%, плацебо: 5 пациентов/8,5%, семаглутид: 6 пациентов/12,0%), рвота (все группы дозирования Соединения I:

58 пациентов/19,2%, плацебо: 3 пациента/5,1%, семаглутид: 2 пациента/4,0%) и диарея (все группы дозирования Соединения I: 56 пациентов/18,5%, плацебо: 7 пациентов/11,9%, семаглутид: 5 пациентов /10,0%).

О СНЯ сообщалось у 11 пациентов (3,6%) во всех группах дозирования Соединения I, у 3 пациентов (5,1%) в Группе плацебо и у 0 пациентов в Группе семаглутида. Серьезные желудочно-кишечные НЯ были зарегистрированы у 4 пациентов (1,3%) во всех группах дозирования Соединения I. СНЯ, оцененные исследователем как связанные с приёмом лекарственного средства, были зарегистрированы у 4 пациентов (1,3%) во всех группах дозирования Соединения I и у 0 пациентов в Группе плацебо или в Группе семаглутида. Серьезные желудочно-кишечные НЯ, оцененные исследователем как связанные с приемом лекарственного средства, были зарегистрированы у 3 пациентов (1,0%) во всех группах дозирования Соединения I.

Сообщалось об одном НЯОИ повреждения печени. Не было случаев панкреатита.

Не было смертельных случаев в ходе испытания.

Лабораторные параметры

Пациентов с возможными клинически значимыми отклонениями (PCSA) клинико-лабораторных показателей было немного. Не было никакой зависимости от дозы Соединения I с точки зрения PCSA. Исключением была доля пациентов с высоким уровнем глюкозы PCSA, которая снизилась в следующих группах: Соединение I 0,9 мг (26,0% на исходном уровне, 13,9% при лечении), Соединение I 1,8 мг (34,6% на исходном уровне, 9,1% при лечении), Соединение I 2,7 мг (22,0% на исходном уровне, 5,4% при лечении), Соединение I 1,2 мг два раза в неделю (2,4 мг) (29,4% на исходном уровне, 0,0% при лечении), Соединение I 1,8 мг два раза в неделю (3,6 мг) (24,5% на исходном уровне, 5,6) % при лечении) и семаглутид (20,0% на исходном уровне, 5,0% при лечении). Доля пациентов с высоким уровнем глюкозы PCSA в группе плацебо и группе, получавшей дозу Соединения I 0,3 мг, не уменьшалась во время лечения.

В других лабораторных параметрах безопасности существенных изменений не произошло.

Конечные точки безопасности жизненно важных показателей, включая ЭКГ

Заметные нарушения ЭКГ в любой момент лечения были зарегистрированы у нескольких пациентов. Не было никаких очевидных различий с точки зрения заметных нарушений ЭКГ между группами Соединения I, группой плацебо и группой семаглутида.

Максимальные изменения QT(c) по сравнению с исходным уровнем при лечении и новые проявления в показателях интервала QT(c) и морфологических нарушений были сбалансированы в группах лечения.

При лечении новые проявления при интерпретации общей ЭКГ и клинической значимости нарушений были зарегистрированы у 6 пациентов (10,2%) в группе плацебо, у 11 пациентов (22,0%) в группе Соединения I 0,3 мг, у 10 пациентов (20,4%) в группе Соединения I 0,9 мг, 11 пациентов (22,0%) в группе Соединения I 1,8 мг, 9 пациентов (18,8%) в группе Соединения I 2,7 мг, 12 пациентов (24,0%) в группе Соединения I 1,2 мг два раза в неделю (2,4 мг), 11 пациентов (22,9%) в группе Соединения I 1,8 мг два раза в неделю (3,6 мг) и 14 пациентов (28,0%) в группе семаглутида.

Увеличение частоты сердечных сокращений по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в 4 группах, получавших более высокие дозы Соединения I (1,8 мг, 2,7 мг, 1,2 мг два раза в неделю (2,4 мг) и 1,8 мг два раза в неделю (3,6 мг)) и в группе семаглутида. Наиболее выраженное увеличение частоты сердечных сокращений по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группе Соединения I в дозе 2,7 мг. Среднее увеличение частоты сердечных сокращений по сравнению с исходным уровнем было ниже 10 ударов/мин во все моменты времени, за исключением двух моментов времени в группе Соединения I 2,7 мг (10,32 ударов/мин на 7-ой неделе и 10,06 ударов/мин на 16-ой неделе).

По другим параметрам жизненно важных функций существенных изменений не произошло.

Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS)

Один пациент из группы плацебо сообщил о мыслях о самоубийстве, которые уже присутствовали во время скрининга и продолжались до 3-й недели испытания.

Индекс NASH

Средние индексы фиброза-4, индекса отношения AST к тромбоцитам (APRI) и фиброза при неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) на исходном уровне были сопоставимы между группами лечения. Изменения индекса фиброза-4 по сравнению с исходным уровнем были незначительными во всех группах лечения. Случаев фиброза печени или прогрессирующего поражения печени не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соединение I значительно снижало HbA1c и массу тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (T2DM) и ожирением/избыточным весом. В дозах 1,8 мг, 2,7 мг, 1,2 мг два раза в неделю (2,4 мг) и 1,8 мг два раза в неделю (3,6 мг) Соединение I выгодно отличалось от семаглутида с точки зрения уровня HbA1c и потери массы тела, что указывает на преимущества Соединения I как двойного агониста GLP-1R и GCGR по сравнению с семаглутидом. Соединение I показало в целом хороший профиль безопасности в ходе испытания, причем наиболее распространенными НЯ были желудочно-кишечные явления (тошнота, рвота и диарея). Никаких новых или неожиданных проблем с безопасностью или переносимостью не возникло. Результаты этого испытания предполагают дальнейшее исследование для изучения клинического эффекта и оптимизации схемы лечения Соединением I при показаниях T2DM, постоянного контроля массы тела и NASH.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Схема дозирования человеку пептидного агониста рецептора GLP1/ глюкагона, причем агонист имеет заданный период полувыведения из
5 плазмы крови человека, который составляет по меньшей мере 60 часов, отличающаяся тем, что интервал между двумя последовательными подкожными введениями агониста является таким, что соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет более 1,0.
- 10 2. Схема дозирования по п. 1, в которой соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет от 1,0 до 5,0.
3. Схема дозирования по любому из п.п. 1 или 2, в которой агонист вводят в течение более длительного периода (например, в течение недель,
15 месяцев, субхронически или хронически).
4. Схема дозирования по п.п. 1, 2 или 3, в которой агонист представляет собой аналог глюкагона с идентичностью последовательности 50% или выше по сравнению с глюкагоном человека.
5. Схема дозирования по любому из п.п. 1 - 4, в которой агонист
20 представляет собой $H-N-Ac4c-QGTF TSDYSKYLDERAAKDFI-K([17\text{-карбоксии-гептадеcanoил}]-\text{изоGlu-GSGSGG})-WLESA-NH_2$ (Соединение I).
6. Схема дозирования по п. 6, в которой интервал между двумя последовательными инъекциями Соединения I составляет менее 100 часов,
25 предпочтительно менее 96 часов, например, около 84 часов или меньше.
7. Схема дозирования Соединения I человеку, отличающаяся тем, что интервал между двумя последовательными инъекциями Соединения I составляет менее 100 часов, предпочтительно менее 96 часов, например, около 84 часов или меньше.
- 30 8. Схема дозирования по любому из п.п. 1 - 7, при которой применяют схему дозирования с повышением дозы агониста.

9. Пептидный агонист рецептора GLP1/ глюкагона для применения при лечении людей, причем

а) период полувыведения агониста из плазмы крови человека составляет не менее 60 часов;

5 б) агонист вводят подкожно не менее двух раз; и при этом

в) интервал между двумя последовательными введениями является таким, что соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет более 1,0.

10. Агонист по п. 9 для применения по п. 9, причем агонист представляет собой пептидный агонист рецептора GLP1/ глюкагона длительного действия, содержащий фрагмент, продлевающий период полувыведения

11. Агонист по п. 10 для применения по п.п. 9 или 10, причем агонист представляет собой аналог глюкагона с идентичностью последовательности 50% или выше по сравнению с глюкагоном человека.

15 12. Агонист по любому из п.п. 9 - 11 для применения по п. 9, причем агонист представляет собой Соединение I.

13. Соединение I для применения при лечении людей, причем Соединение I вводят подкожно по меньшей мере два раза, отличающегося тем, что интервал между двумя последовательными инъекциями Соединения I составляет менее 20 100 часов, предпочтительно менее 96 часов, например, около 84 часов или меньше.

14. Агонист по любому из п.п. 9 - 13 для применения в способе лечения сахарного диабета 2 типа (T2DM), ожирения или NASH.

25 15. Фармацевтическая композиция для подкожной инъекции, содержащая пептидный агонист рецептора GLP1/глюкагона (например, Соединение I) для применения в способе лечения T2DM, ожирения или NASH, причем

а) период полувыведения агониста из плазмы крови человека составляет не менее 60 часов;

б) агонист вводят подкожно не менее двух раз;

30 в) введение композиции проводят таким образом, что соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет более 1,0.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Схема дозирования человеку пептидного агониста рецептора GLP1/ глюкагона, причем агонист имеет заданный период полувыведения из
5 плазмы крови человека, который составляет по меньшей мере 60 часов, отличающаяся тем, что интервал между двумя последовательными подкожными введениями агониста является таким, что соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет более 1,0.
- 10 2. Схема дозирования по п. 1, в которой соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет от 1,0 до 5,0.
3. Схема дозирования по любому из п.п. 1 или 2, в которой агонист вводят по меньшей мере 4 раза (например, по меньшей мере 6, 8 или 10 раз,
15 например, в течение недель, месяцев, субхронически или хронически).
4. Схема дозирования по п. 1, 2 или 3, в которой агонист представляет собой аналог глюкагона с идентичностью последовательности 50% или выше по сравнению с глюкагоном человека.
5. Схема дозирования по любому из п.п. 1 - 4, в которой агонист
20 представляет собой *H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFI-K*([17-карбокси-гептадеканоил]-изоGlu-GSGSGG)-WLESA-NH₂ (Соединение I).
6. Схема дозирования по п. 5, в которой интервал между двумя последовательными инъекциями Соединения I составляет менее 100 часов,
25 предпочтительно менее 96 часов, например, около 84 часов или меньше.
7. Схема дозирования человеку Соединения I (*H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFI-K*([17-карбокси-гептадеканоил]-изоGlu-GSGSGG)-WLESA-NH₂), отличающаяся тем, что интервал между двумя последовательными инъекциями Соединения I составляет менее 100 часов,
30 предпочтительно менее 96 часов, например, около 84 часов или меньше.
8. Схема дозирования по любому из п.п. 1 - 7, при которой применяют схему дозирования с повышением дозы агониста.
9. Пептидный агонист рецептора GLP1/ глюкагона для применения при лечении людей, причем

а) период полувыведения агониста из плазмы крови человека составляет не менее 60 часов;

б) агонист вводят подкожно не менее двух раз; и при этом

в) интервал между двумя последовательными введениями является таким, что соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет более 1,0.

10. Агонист по п. 9 для применения по п. 9, причем агонист представляет собой пептидный агонист рецептора GLP1/ глюкагона длительного действия, содержащий фрагмент, продлевающий период полувыведения.

11. Агонист по п. 10 для применения по п.п. 9 или 10, причем агонист представляет собой аналог глюкагона с идентичностью последовательности 50% или выше по сравнению с глюкагоном человека.

12. Агонист по любому из п.п. 9 - 11 для применения по п. 9, причем агонист представляет собой Соединение I:

15 *H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFI-K*([17-карбокси-гептадеcanoил]-изоGlu-GSGSGG)-WLESA-NH₂.

13. Соединение I для применения при лечении людей, причем Соединение I (*H-H-Ac4c-QGTFTSDYSKYLDERAAKDFI-K*([17-карбокси-гептадеcanoил]-изоGlu-GSGSGG)-WLESA-NH₂) вводят подкожно по меньшей мере два раза, отличающегося тем, что интервал между двумя последовательными инъекциями Соединения I составляет менее 100 часов, предпочтительно менее 96 часов, например, около 84 часов или меньше.

14. Агонист по любому из п.п. 9 - 13 для применения в способе лечения сахарного диабета 2 типа (T2DM), ожирения или NASH.

15. Фармацевтическая композиция для подкожной инъекции, содержащая пептидный агонист рецептора GLP1/глюкагона (например, Соединение I) для применения в способе лечения T2DM, ожирения или NASH, причем

а) период полувыведения агониста из плазмы крови человека составляет не менее 60 часов;

б) агонист вводят подкожно не менее двух раз;

в) введение композиции проводят таким образом, что соотношение между периодом полувыведения агониста из плазмы крови человека и интервалом введения составляет более 1,0.

Фигура 1

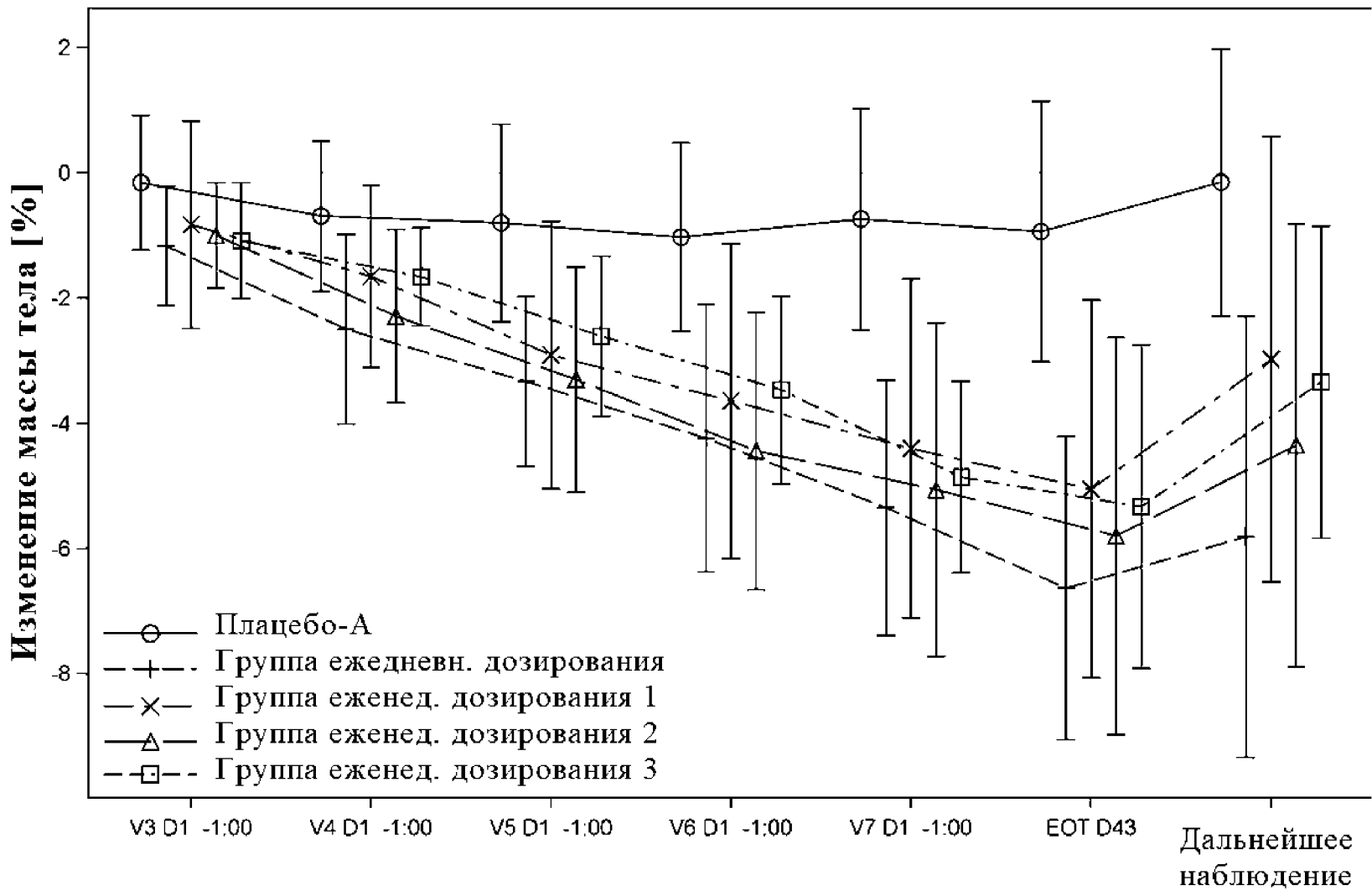
а)

MedDRA SOC MedDRA PT	Плацебо	Ежедн.	Еженед. 1	Еженед. 2	Еженед. 3	Всего В1	Всего
Количество пациентов, N (100%)	13	15	17	18	17	67	80
Пациенты с любым относящимся к приёму лек. ср-ва НЯ	9 (69,2)	15 (100,0)	17 (100,0)	18 (100,0)	17 (100,0)	67 (100,0)	76 (95,0)
Желудочно-кишечные расстройства	4 (30,8)	14 (93,3)	17 (100,0)	14 (77,8)	16 (94,1)	61 (91,0)	65 (81,3)
Тошнота	3 (23,1)	11 (73,3)	10 (58,8)	13 (72,2)	13 (76,5)	47 (70,1)	50 (62,5)
Диспепсия	1 (7,7)	8 (53,3)	7 (41,2)	4 (22,2)	7 (41,2)	26 (38,8)	27 (33,8)
Вздутие живота	1 (7,7)	2 (13,3)	7 (41,2)	7 (38,9)	9 (52,9)	25 (37,3)	26 (32,5)
Диарея	1 (7,7)	6 (40,0)	5 (29,4)	7 (38,9)	1 (5,9)	19 (28,4)	20 (25,0)
Рвота	0	0	4 (23,5)	7 (38,9)	6 (35,3)	17 (25,4)	17 (21,3)
Отрыжка	1 (7,7)	1 (6,7)	3 (17,6)	3 (16,7)	2 (11,8)	9 (13,4)	10 (12,5)
Боль в животе	0	3 (20,0)	2 (11,8)	3 (16,7)	1 (5,9)	9 (13,4)	9 (11,3)
Запор	0	2 (13,3)	1 (5,9)	3 (16,7)	1 (5,9)	7 (10,4)	7 (8,8)
Дискомфорт в животе	1 (7,7)	1 (6,7)	2 (11,8)	0	0	3 (4,5)	4 (5,0)
Боль в верхней части живота	0	0	2 (11,8)	1 (5,6)	1 (5,9)	4 (6,0)	4 (5,0)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1 (7,7)	0	1 (5,9)	0	2 (11,8)	3 (4,5)	4 (5,0)
Нарушения обмена веществ и питания	5 (38,5)	11 (73,3)	13 (76,5)	12 (66,7)	12 (70,6)	48 (71,6)	53 (66,3)
Снижение аппетита	5 (38,5)	10 (66,7)	12 (70,6)	11 (61,1)	12 (70,6)	45 (67,2)	50 (62,5)
Общие расстройства и состояния в месте введения	2 (15,4)	10 (66,7)	9 (52,9)	10 (55,6)	10 (58,8)	39 (58,2)	41 (51,3)
Раннее насыщение	2 (15,4)	9 (60,0)	8 (47,1)	7 (38,9)	7 (41,2)	31 (46,3)	33 (41,3)
Усталость	0	4 (26,7)	1 (5,9)	1 (5,6)	3 (17,6)	9 (13,4)	9 (11,3)
Расстройства нервной системы	5 (38,5)	5 (33,3)	7 (41,2)	3 (16,7)	7 (41,2)	22 (32,8)	27 (33,8)
Головная боль	5 (38,5)	4 (26,7)	7 (41,2)	2 (11,1)	3 (17,6)	16 (23,9)	21 (26,3)
Сердечные расстройства	0	0	5 (29,4)	5 (27,8)	8 (47,1)	18 (26,9)	18 (22,5)
Атриовентрикулярная блокада второй степени	0	0	2 (11,8)	1 (5,6)	2 (11,8)	5 (7,5)	5 (6,3)
Атриовентрикулярная блокада первой степени	0	0	3 (17,6)	0	1 (5,9)	4 (6,0)	4 (5,0)
Синусовая тахикардия	0	0	1 (5,9)	0	3 (17,6)	4 (6,0)	4 (5,0)
Исследования	0	0	3 (17,6)	5 (27,8)	4 (23,5)	12 (17,9)	12 (15,0)
Удлинение интервала QT на электрокардиограмме	0	0	2 (11,8)	4 (22,2)	2 (11,8)	8 (11,9)	8 (10,0)

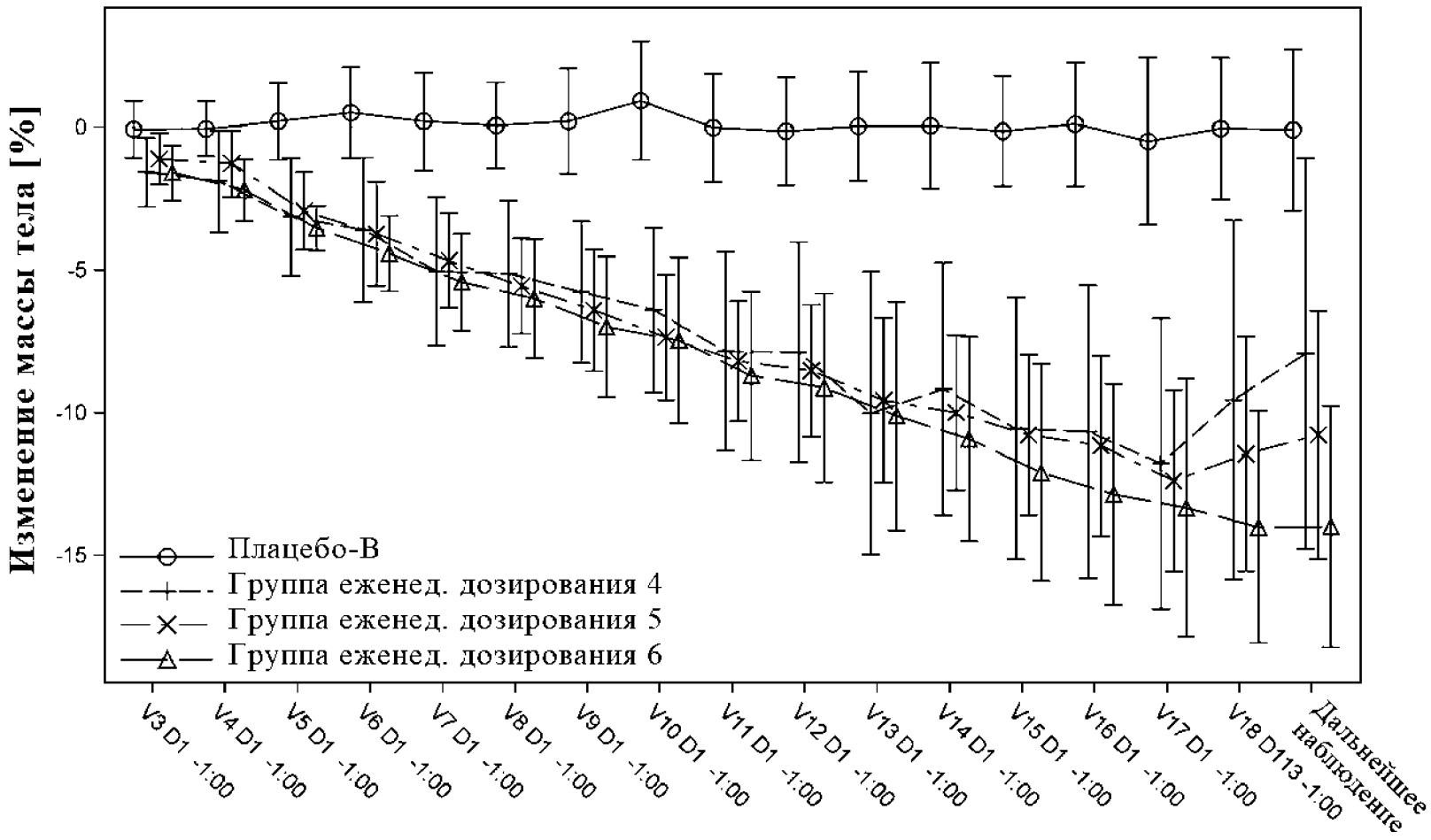
Фигура 1

б)

MedDRA SOC MedDRA PT	Плацебо	Еженед. 4	Еженед.5	Еженед.6	Всего ВІ	Всего
Количество пациентов, N (100%)	9	13	11	12	36	45
Пациенты с любым относящимся к приёму лек. ср- ва НЯ	9 (100,0)	13 (100,0)	11 (100,0)	11 (91,7)	35 (97,2)	44 (97,8)
Желудочно-кишечные расстройства	6 (66,7)	12 (92,3)	11 (100,0)	7 (58,3)	30 (83,3)	36 (80,0)
Тошнота	1 (11,1)	10 (76,9)	10 (90,9)	4 (33,3)	24 (66,7)	25 (55,6)
Рвота	0	9 (69,2)	7 (63,6)	4 (33,3)	20 (55,6)	20 (44,4)
Диспепсия	1 (11,1)	6 (46,2)	5 (45,5)	5 (41,7)	16 (44,4)	17 (37,8)
Диарея	2 (22,2)	6 (46,2)	4 (36,4)	3 (25,0)	13 (36,1)	15 (33,3)
Отрыжка	0	6 (46,2)	6 (54,5)	1 (8,3)	13 (36,1)	13 (28,9)
Вздутие живота	1 (11,1)	2 (15,4)	2 (18,2)	2 (16,7)	6 (16,7)	7 (15,6)
Боль в животе	0	4 (30,8)	3 (27,3)	0	7 (19,4)	7 (15,6)
Запор	3 (33,3)	1 (7,7)	2 (18,2)	0	3 (8,3)	6 (13,3)
Боль в верхней части живота	0	2 (15,4)	2 (18,2)	0	4 (11,1)	4 (8,9)
Метеоризм	0	2 (15,4)	1 (9,1)	0	3 (8,3)	3 (6,7)
Нарушения обмена веществ и питания	6 (66,7)	11 (84,6)	9 (81,8)	9 (75,0)	29 (80,6)	35 (77,8)
Снижение аппетита	6 (66,7)	10 (76,9)	9 (81,8)	8 (66,7)	27 (75,0)	33 (73,3)
Повышенный аппетит	1 (11,1)	3 (23,1)	1 (9,1)	0	4 (11,1)	5 (11,1)
Расстройства нервной системы	4 (44,4)	6 (46,2)	9 (81,8)	2 (16,7)	17 (47,2)	21 (46,7)
Головная боль	4 (44,4)	6 (46,2)	8 (72,7)	2 (16,7)	16 (44,4)	20 (44,4)
Головокружение	1 (11,1)	3 (23,1)	1 (9,1)	1 (8,3)	5 (13,9)	6 (13,3)
Расстройство вкуса	0	0	4 (36,4)	0	4 (11,1)	4 (8,9)
Общие расстройства и состояния в месте введения	3 (33,3)	6 (46,2)	4 (36,4)	2 (16,7)	12 (33,3)	15 (33,3)
Раннее насыщение	1 (11,1)	3 (23,1)	3 (27,3)	0	6 (16,7)	7 (15,6)
Усталость	1 (11,1)	2 (15,4)	2 (18,2)	0	4 (11,1)	5 (11,1)



в) **Фигура 1**



г)
Фигура 1