

InRange: порівняння аналогів базального інсуліну другого покоління гларгіну 300 Од/мл і деглюдеку 100 Од/мл у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу з використанням безперервного моніторингу рівня глюкози — дизайн дослідження

Тадей Баттеліно (Tadej Battelino), Жолт Босняк (Zsolt Bosnyak), Томас Данне (Thomas Danne), Бхасваті Мукерджи (Bhaswati Mukherjee), Стів Едельман (Steve Edelman), Валері Пілорже (Valerie Pilorget), Пратік Чоудхари (Pratik Choudhary), Ерік Ренар (Eric Renard), Річард Бергенсталь (Richard Bergenstal)

Резюме

Вступ: відомо, що неоптимальний контроль глікемії у людей з цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу призводить до довгострокових мікро- та макросудинних ускладнень, і, на жаль, він все ще поширений навіть у найбагатших суспільствах. Хоча моніторинг глікозильованого гемоглобіну вважається золотим стандартом для оцінки контролю глікемії, такий моніторинг не дозволяє надійно виміряти гострі коливання рівня глюкози. Було показано, що безперервний моніторинг рівня глюкози (БМГ) покращує контроль рівня глюкози та знижує частоту гіпоглікемії, а також дозволяє повніше оцінити загальний контроль глікемії та гіпер- і гіпоглікемічні коливання. Застосування БМГ призвело до того, що за мету лікування було прийнято час, протягом якого пацієнт знаходиться в діапазоні глікемії від 3,9 до 10 ммоль/л. На сьогоднішній день доступні тільки обмежені дані з порівняння інсулінів другого покоління гларгіну 300 Од/мл (Гла-300) і деглюдеку 100 Од/мл (ІДег-100) в осіб з ЦД 1-го типу, і немає літератури щодо порівняння результатів використання БМГ для оцінки первинних, вторинних і третинних кінцевих точок. Мета дослідження InRange полягала в тому, щоб задовільнити цю потребу.

Методи: InRange — це багатоцентрове рандомізоване 12-тижневе відкрите порівняльне дослідження IV фази з активним препаратом порівняння в паралельних групах. Дорослі з ЦД 1 типу будуть рандомізовані в групи прийому один раз на добу Гла-300 або ІДег-100 шляхом підшкірної ін'єкції вранці. Після 8-тижневого періоду титрування дані БМГ будуть збиратися протягом 20 послідовних днів.

Заплановані результати: основна мета полягає в підтвердженні не меншої ефективності Гла-300 порівняно з ІДег-100 з точки зору контролю глікемії (час в діапазоні від $\geq 3,9$ до ≤ 10 ммоль/л) та оцінці варіабельності за допомогою БМГ у дорослих з ЦД 1-го типу. Очікується, що результати допоможуть підтвердити корисність БМГ у клінічній практиці в цій популяції та дадуть уявлення про його застосування для вимірювання результатів у клінічній практиці.

Ключові слова: безперервний моніторинг рівня глюкози; рівень глюкози в плазмі натщесерце; варіабельність рівня глюкози; глікозильований гемоглобін; інсулін; інсулін деглюдек; інсулін гларгін; самоконтроль рівня глюкози в плазмі; час в діапазоні; цукровий діабет 1-го типу

Т. Баттеліно

Університетська дитяча лікарня, Медичний факультет Люблянського університету, Любляна, Словенія

Т. Данне

Діабетичний центр для дітей та підлітків, дитяча та юнацька лікарня «Ауф Дер Булт», Ганновер, Німеччина

Основні положення

Використання безперервного моніторингу рівня глюкози (БМГ) дозволяє повніше оцінити загальний контроль глікемії та підтримує час в діапазоні (час, коли пацієнт знаходиться в діапазоні рівня глюкози від 3,9 до 10 ммоль/л) як мети лікування.

Наразі немає літератури щодо застосування БМГ для порівняння аналогів базального інсуліну другого покоління гларгіну 300 Од/мл (Гла-300) і деглюдеку 100 Од/мл (ІДег-100).

В межах InRange, багатоцентрового рандомізованого 12-тижневого відкритого порівняльного дослідження IV фази з активним препаратом порівняння в паралельних групах, збиратимуть дані БМГ протягом 20 днів поспіль у дорослих з ЦД 1-го типу, рандомізованих в групи прийому Гла-300 або ІДег-100.

Дослідження призначене підтвердити неменшу ефективність Гла-300 порівняно з ІДег-100 з точки зору контролю глікемії (час в діапазоні від $\geq 3,9$ до ≤ 10 ммоль/л) та коефіцієнту варіації за допомогою БМГ у дорослих з ЦД 1-го типу.

Очікується, що результати дослідження InRange нададуть більш детальну інформацію про корисність БМГ для вимірювання результатів у клінічній практиці.

Вступ

Близько 10 % від загальної популяції з цукровим діабетом (ЦД) страждають на ЦД 1-го типу, і захворюваність неухильно

зростає протягом останніх 30 років. Результати дослідження з контролю діабету та його ускладнень свідчать, що підтримка рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) близько 7 % є важливою для зниження ризику довгострокових мікросудинних ускладнень цукрового діабету [1]. Однак, незважаючи на досягнення в галузі технологій, гіпоглікемія та побоювання, яке вона викликає, залишаються основними перешкодами в підтримці низького рівня глюкози [2, 3], і багато осіб з ЦД 1-го типу безуспішно намагаються досягти цього рекомендованого цільового рівня глікемії [4, 5]. Хоча існує безліч причин, через які важко досягти цільових показників глікемії, перехід на стабільніший і надійніший базальний інсулін може сприяти кращому контролю глікемії [6].

Безперервний моніторинг рівня глюкози — це метод вимірювання рівня глюкози в крові, який в останні роки став поширеним серед осіб з цукровим діабетом, які перебувають на інсулінотерапії [7]. Пристрої БМГ включають датчик для носіння, в якому для вимірювання рівня глюкози в міжклітинній рідині використовується ферментативна технологія, передавач, який за бездротовою технологією передає електричні показання, та приймач, який представляє інформацію користувачеві [7].

За допомогою БМГ вимірюються рівні глюкози з інтервалом 5–15 хвилин, що означає, що дані можуть бути негайно використані для коригування способу життя та терапії з метою сприяння зниженню частоти гіпоглікемії та поліпшенню контролю глікемії

Ж. Босняк, Б. Мукерджі, В. Пілорже

Санофі С. А., Париж, Франція

С. Едельман

Каліфорнійський університет, Сан-Дієго,
Каліфорнія, США

П. Чоудхарі

Лікарня Королівського коледжу Довірчого фонду
Національної служби охорони здоров'я, Лондон,
Велика Британія;

Кафедра діабету, Школа наук про життя, Королівський коледж Лондона, Лондон, Велика Британія

Е. Ренар

Відділення ендокринології, діабету та харчування,
лікарня Університету Монпельє, Університет
Монпельє, Монпельє, Франція;

Інститут функціональної геноміки, Університет
Монпельє, Монпельє, Франція;

Центр клінічних досліджень INSERM, Монпельє,
Франція

Р. Бергенсталь

Міжнародний діабетичний центр в Park Nicollet,
Міннеаполіс, США

в цілому [7–9]. На додаток до моніторингу рівня глюкози в крові ключовим показником, отриманим шляхом БМГ, є час в межах цільового діапазону рівня глюкози від 3,9 до 10 ммоль/л [час в діапазоні (ЧВД)] [9]. Профілі ЧВД можуть бути використані для визначення частоти та тривалості коливань глікемії, а також вони можуть допомогти медичним працівникам встановити індивідуальні цільові рівні глікемії [9]. У недавньому консенсусному звіті ЧВД був виділений як найважливіший практично застосовний показник, який можна отримати шляхом БМГ [9].

Інсулін гларгін 300 Од/мл (Гла-300) та інсулін деглюдек 100 Од/мл (ІДег-100) є аналогами базального інсуліну другого покоління тривалої дії, показаними для лікування як ЦД 1 типу, так і ЦД 2-го типу [10, 11]. У клінічних дослідженнях III фази при застосуванні Гла-300 та ІДег-100 один раз на добу спостерігалися кращі оптимізовані фармакокінетичні (ФК) і фармакодинамічні (ФД) профілі, ніж при застосуванні аналогу інсуліну першого покоління інсуліну гларгіну 100 Од/мл, з тривалістю дії більше 24 годин [12–14]. У недавньому дослідженні не меншої ефективності у осіб з неконтрольованим ЦД 2-го типу, які раніше не отримували інсулінотерапію, при прийомі Гла-300 спостерігалася менша частота в будь-який час (24 год) підтвердженої гіпоглікемії ($\leq 3,9$ ммоль/л) і ($< 3,0$ ммоль/л), ніж у пацієнтів, які отримували ІДег-100, в період активного титрування дози (0–12 тижнів); однак в цілому поліпшення показників глікемічного контролю та ризику гіпоглікемії були порівнянні між двома препаратами інсуліну [15]. Друге пряме порівняльне дослідження, проведене за участю дорослих з ЦД 2-го типу, які раніше отримували інсулін, не підтвердило більшої ефективності ІДег-100 порівняно з Гла-300 протягом періоду підтримуючої терапії [16]. Наскільки нам відомо, було опубліковано два невеликі дослідження, в яких порівнюються Гла-300 та ІДег-100 у осіб з ЦД 2-го типу з використанням БМГ, обидва були проведені в Японії [17, 18]. Yamabe та співавт. повідомили про відсутність статистично значущої різниці

між двома препаратами інсуліну за жодним з оцінених показників БМГ, включно з середнім ЧВД, середнім часом нижче діапазону (ЧНД; $< 3,9$ та $< 3,0$ ммоль/л) і середнім коефіцієнтом варіації (КВ); КВ $< 36\%$ вважається стабільним рівнем глікемії [18, 19]. Однак Kawaguchi та співавт. спостерігали значно нижчі показники КВ і ЧНД в будь-який час (24 години) та вночі (00:00–06:00 годин) при прийомі Гла-300, ніж при прийомі ІДег-100 [17]. Прямі порівняння Гла-300 та ІДег-100 у осіб з ЦД 1-го типу наразі обмежені двома дослідженнями, в жодному з яких не використовувався БМГ. Цікаво, що результати цих досліджень контрастують один з одним: одне було одноцентровим рандомізованим подвійним сліпим перехресним дослідженням методом фіксації еуглікемічного стану, результати якого свідчать, що Гла-300 один раз на добу викликає менші коливання профілів ФД у рівноважному стані та рівномірніше розподілені профілі ФК, ніж ІДег-100 [13], а результати іншого, з аналогічним перехресним дизайном, свідчать, що ІДег-100 забезпечував нижчу варіабельність рівня глюкози (в межах доби та міждобову) порівняно з Гла-300 [20].

Клінічне дослідження InRange стане першим дослідженням, в якому показники БМГ будуть використовуватися як первинна кінцева точка для порівняння аналогів базального інсуліну другого покоління Гла-300 та ІДег-100 у осіб з ЦД 1 типу. Гіпотеза, що перевіряється, полягає в тому, що Гла-300 має не меншу за ІДег-100 ефективність у дорослих з ЦД 1-го типу на основі ЧВД у відсотках на 12-му тижні. В цій статті ми опишемо методологію, яка буде використовуватися.

Методи

Дизайн дослідження

InRange (ідентифікаційний номер дослідження: LPS14947) являє собою багатоцентрове рандомізоване 12-тижневе відкрите порівняльне дослідження IV фази з активним препаратом порівняння в паралельних групах для порівняння рівня глюкози та різниці між Гла-300 та ІДег-100 за допомогою

БМГ. Це дослідження було зареєстроване в базі даних Національної медичної бібліотеки США ClinicalTrials.gov (NCT04075513).

Досліджувана популяція

Приблизно 338 чоловіків і жінок будуть включені з декількох центрів після надання підписаної інформованої згоди. Критерії включення: особи віком 18–70 років із ЦД 1-го типу; рівень HbA1c від $\geq 7\%$ до $\leq 10\%$ при скринінгу; попереднє лікування ін'єкціями по кілька разів на добу з використанням аналога базального інсуліну один раз на добу та аналогів інсуліну швидкої дії протягом щонайменше 1 року; та лікування стабільною дозою за базально-болюсною схемою інсулінотерапії протягом 30 днів до скринінгу.

Критерії виключення: наявність будь-яких клінічно значущих відхилень або небажаних явищ (НЯ), які можуть перешкоджати безпечному завершенню дослідження або обмежувати оцінку ефективності; захворювання нирок на кінцевій стадії; недавні (протягом 3 місяців) або заплановані інтравітреальні ін'єкції, лазерне лікування або операція вітректомії з приводу ретинопатії або макулопатії; вагітність; і рівні білірубину $> 1,5$ разів вище норми або рівні С-пептиду натще $> 0,2$ нмоль/л. Крім того, в учасників не повинна змінюватися маса тіла ≥ 5 кг протягом 3 місяців до скринінгу, учасники не повинні використовувати інсулінову помпу протягом 6 місяців до скринінгу або отримувати Гла-300 або ІДег-100 як базальний інсулін протягом 30 днів до скринінгу, гіпоглікемічні препарати, крім аналогів інсуліну швидкої дії, протягом 3 місяців до скринінгу або глюкокортикоїди > 10 днів протягом 3 місяців до скринінгу.

Перед включенням протокол буде розглянуто та затверджено відповідно до етичних стандартів наглядових рад медичних закладів та незалежних комітетів з етики кожної установи, що бере участь, відповідно до Гельсінкської декларації. Повний перелік наглядових рад медичних закладів та незалежних комітетів з етики можна знайти в додатковому матеріалі. Це дослідження буде проводитися

відповідно до Гельсінкської декларації з усіма відповідними поправками, міжнародного керівництва з етики Ради міжнародних науково-медичних організацій (CIOMS), застосовних керівництв ІСН з належної клінічної практики та всіх застосовних законодавчих актів та нормативних вимог.

Рандомізація та досліджуване лікування

Учасники повинні перебувати під наглядом протягом приблизно 18 тижнів, що включає 1–2 тижні скринінгу з наступним 4-тижневим вступним періодом, 12-тижневим періодом лікування та 2–4-денним періодом спостереження (рисунок 1). Протягом 4-тижневого вступного періоду (з -4 по -1 тижні) учасники проходять стабілізацію своєї поточної терапії базальним і прандіальним інсуліном і навчаються процедурам, пов'язаним з дослідженням (з -4 по -3 тижні), а вихідні значення БМГ визначаються за допомогою пристрою БМГ у сліпому режимі (з -3 по -1 тижні). Щоб відповідати вимогам проведення рандомізації, пацієнти повинні мати не менше 10 днів (не обов'язково поспіль) з придатними для використання даними БМГ, отриманими протягом вступного періоду. Протягом вступного періоду учасники титрують дози базального та прандіального інсулінів до досягнення цільового самоконтрольованого рівня глюкози в плазмі крові (SMPG) натще серце від $\geq 3,9$ до $< 5,6$ ммоль/л, і цільового рівня 2-годинного постпрандіального SMPG від $\geq 7,2$ до ≤ 10 ммоль/л [електронні додаткові матеріали (ЕДМ), таблиця 1]. На 0-му тижні учасники, які відповідають критеріям включення/виключення, включно з даними БМГ та дотриманням інструкцій виробника, рандомізуються в співвідношенні 1:1 (стратифікуються шляхом скринінгу рівня HbA1c $< 8,0\%$ та $\geq 8,0\%$) для прийому один раз на добу Гла-300 або ІДег-100 шляхом підшкірної ін'єкції вранці. Період рандомізованого лікування (тижні 0–12) включає період титрування дози інсуліну (тижні 0–8) і період збору даних БМГ (більше 20 днів поспіль протягом тижнів 9–12). Протягом періоду титрування дози Гла-300 або ІДег-100 титрують принаймні щотижня (але не частіше,

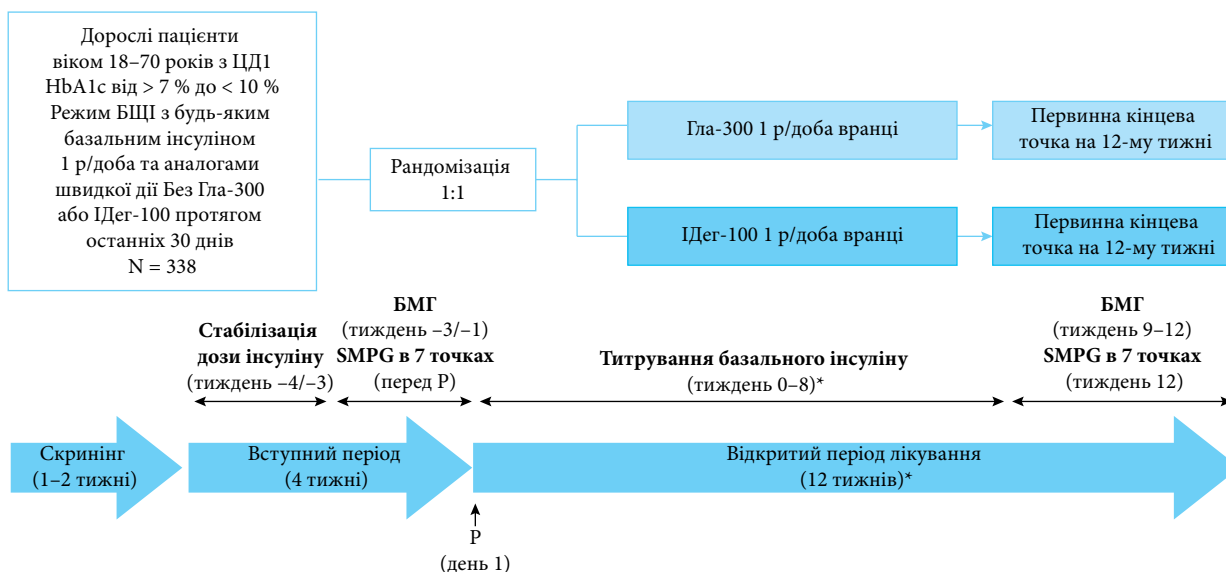


Рис. 1. Дизайн дослідження

Примітки: Зірочка вказує на телефонні дзвінки дослідників для моніторингу щотижневого титрування дози інсуліну між візитами до дослідницького центру для всіх учасників, крім випадків, коли дослідники відвідують дослідницький центр для заміни датчика. Учасник має можливість відвідати дослідницький центр в день –10 і день –74 для заміни датчика. БМГ — безперервний моніторинг рівня глюкози; Гла-300 — інсулін гларгін 300 Од/мл; HbA1c — глікозильований гемоглобін; ІДег-100 — інсулін деглюдек 100 Од/мл; БЩІ — багаторазові щоденні ін'єкції; 1 р/доба — один раз на добу; Р — рандомізація; SMPG — самоконтроль рівня глюкози в плазмі крові; ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу.

ніж кожні 3 дні), поки учасники не досягнуть цільового SMPG натщесерце від $\geq 3,9$ до $< 5,6$ ммоль/л, уникаючи при цьому епізодів гіпоглікемії (ЕДМ, таблиця 1). Коригування дози засновані на медіані SMPG натщесерце за останні 3 дні, включно із зареєстрованими в день титрування значеннями, вимірними учасником за допомогою глюкометрів та інших наданих приналежностей. Дані БМГ засліплені як для дослідників, так і для учасників. Учасники спостерігаються через 2–4 дні після прийому останньої дози для збору інформації про безпеку після лікування.

Заплановані результати

Цілі дослідження

Основна мета полягає в підтвердженні не меншої ефективності Гла-300 порівняно з ІДег-100 щодо ЧВД (від $\geq 3,9$ до ≤ 10 ммоль/л) і варіабельності у дорослих з ЦД 1-го типу. Вторинні цілі полягають в оцінці контролю глікемії та інших параметрів варіабельності в кожній групі лікування на 12-му тижні з використанням

БМГ згідно з критеріями міжнародної групи з дослідження гіпоглікемії (IHSG) [21] та консенсусу щодо передових технологій та методів лікування діабету (ATTD) [22] для класифікації гіпоглікемії та порівняння профілів безпеки лікування.

Кінцеві точки

Первинною кінцевою точкою є час у відсотках в діапазоні рівня глюкози від $\geq 3,9$ до ≤ 10 ммоль/л на 12-му тижні. Вторинні кінцеві точки включають в себе: загальний КВ рівня глюкози та КВ рівня глюкози (в межах доби та междобовий) на тижні 12; зміна від вихідного рівня до тижня 12 рівня HbA1c і рівня глюкози в плазмі крові натщесерце (ГПН), виміряного в центральній лабораторії; відсоток часу та середнє значення годин на добу з рівнем глюкози $< 3,9$ ммоль/л [в будь-який час і вночі (00:00–05:59 годин)] і > 10 ммоль/л; кількість учасників з НЯ; та кількість учасників з принаймні однією подією гіпоглікемії та кількість подій гіпоглікемії на учаснико-рік від вихідного рівня

до тижня 12. Пошукові кінцеві точки включають подальший аналіз параметрів контролю глікемії та варіабельності на 12-му тижні з використанням БМГ; щоденні дози інсуліну; результати, що повідомляються пацієнтами з точки зору задоволеності лікуванням, сприйняття контролю рівня глюкози в крові, сну та продуктивності; та профілі SMPG в 7 точках (детальніша інформація представлена в інформаційному файлі ЕДМ).

Збір даних

Безперервний моніторинг рівня глюкози

Вихідні та досліджувані значення БМГ оцінюються протягом 0–3 і 9–12 тижнів відповідно з використанням системи БМГ Dexcom G6® Pro (DexCom, Inc., Сан-Дієго, Каліфорнія, США). Цей пристрій БМГ реєструє рівні глюкози в міжклітинній рідині з інтервалом в 5 хвилин протягом 10 днів поспіль за допомогою підшкірного датчика, введеного в черевну стінку на відстані не менше 8 см (3 дюйми) від місць ін'єкцій інсуліну.

Протягом кожного періоду БМГ учасники носять пристрій БМГ протягом 20 днів поспіль, щоб забезпечити збір придатних для використання даних протягом щонайменше 10 днів (не обов'язково поспіль). Придатні для використання дані БМГ за будь-який даний день визначаються як > 80 % часу запису за 24 години та відсутність пропущених даних за ≥ 2 години протягом 24 годин, за виключенням часу прогріву датчика після установки. Учасники, дослідники та персонал дослідження не мають доступу до даних БМГ дослідження. Дані будуть завантажені на окремий сервер, який використовує програмне забезпечення постачальника (Quintilesims study Management Suite; IQVIA, Дарем, Північна Кароліна, США) для збереження анонімності даних; ці дані використовуються для створення звіту про прийнятність даних з щоденними результатами БМГ. Дослідник використовуватиме зведені дані БМГ для аналізу щоденних результатів кожного учасника та визначення якості записів БМГ.

Самоконтроль рівня глюкози в плазмі

Учасники самостійно контролюють рівень глюкози в плазмі з тижня –4, використовуючи надані глюкометри Roche Accu-check® (Roche Diabetes Care, Inc., Мангейм, Німеччина) та відповідні приналежності (ланцет, контрольні розчини та тест-смужки). Доза інсуліну та час ін'єкції базального інсуліну (до рандомізації) та протягом досліджуваного лікування (після рандомізації), а також всі дози прандіального інсуліну щодня реєструються в наданому щоденнику. SMPG перед ін'єкцією вимірюється за 30 хвилин до введення Гла-300 або ІДег-100 перед сніданком з 1-го дня до завершення підвищення дози та стабілізації рівня SMPG перед сніданком натщесерце в цільовому діапазоні, а потім ≥ 3 разів на тиждень. SMPG у 7 точках проводиться до (перед ін'єкцією після рандомізації) та через 2 години після всіх прийомів їжі, а також перед сном не рідше одного разу протягом тижнів –1 і 11.

Записи в щоденнику SMPG перевіряються дослідниками при кожному відвідуванні на предмет епізодів гіпоглікемії та даних глюкометрів. Щотижневі телефонні дзвінки будуть завантажуватися на комп'ютери дослідницького центру на 0, 8 і 12 тижнях. Дані SMPG будуть використовуватися для коригування титрування доз базального та прандіального інсулінів для досягнення цільових показників глюкози.

Глікозильований гемоглобін

Рівні глікозильованого гемоглобіну оцінюються на тижні –6/–5 (скринінг), тижні 0 (рандомізація) та тижні 12. Рівень HbA1c аналізується відповідно до центральної сертифікованої Національної програми стандартизації глікозильованого гемоглобіну рівня I.

Рівень глюкози в плазмі крові натще

Рівні глюкози в плазмі крові натщесерце вимірюються в зразках крові, взятих на тижні –6/–5 (скринінг), тижні 0 (рандомізація) та тижні 12 в центральній лабораторії.

Оцінка безпеки

Збираються всі НЯ з моменту підписання форми згоди до закінчення спостереження для забезпечення безпеки пацієнта. НЯ визначається як будь-яка несприятлива медична подія в учасника, яка пов'язана за часом із застосуванням досліджуваного лікування, незалежно від того, чи розглядається вона як пов'язана з досліджуваним лікуванням чи ні. Серйозне НЯ (СНЯ) визначається як будь-яка несприятлива медична подія, яка при будь-якій дозі призводить до летального наслідку, є небезпечною для життя, потребує госпіталізації або призводить до стійкої інвалідизації/непрацездатності. Дослідник зобов'язаний оцінити взаємозв'язок між досліджуваним лікуванням і кожним випадком НЯ/СНЯ та зареєструвати всі НЯ, що призводять до припинення досліджуваного лікування. Всі епізоди гіпоглікемії документуються у спеціальній формі для гіпоглікемії електронної індивідуальної реєстраційної картки (eIPK), а записи в щоденнику SMPG перевіряються дослідниками на наявність епізодів гіпоглікемії. Частота та розподіл гіпоглікемії, частка учасників, у яких спостерігалася гіпоглікемія, та добовий розподіл гіпоглікемії аналізуються відповідно до критеріїв Американської діабетичної асоціації (ADA) для класифікації гіпоглікемії (тяжка, задокументована симптоматична, безсимптомна, ймовірна та відносна) [23]. Гіпоглікемія, що відповідає критеріям серйозності, додатково документується в формі СНЯ в eIPK.

Статистичний аналіз

Розмір вибірки

Розмір вибірки заснований на відсотку часу в діапазоні глюкози від ≥ 70 до ≤ 180 мг/дл (від $\geq 3,9$ до ≤ 10 ммоль/л) на 12-му тижні, згідно з оцінкою з використанням показників БМГ, отриманих протягом тижнів 10–12. Не меншу ефективність буде перевірено за допомогою односторонньої помилки I типу, буде враховуватися відносна межа не меншої ефективності 10 %. Розмір вибірки на групу лікування розрахований таким чином, щоб забезпечити статистичну потужність щонайменше 90 %,

припускаючи, що ЧВД у відсотках становить 56 % в контрольній групі, загальне стандартне відхилення (СВ) становить 14,7 % та рівень непідлягання оцінці — 22 %.

Аналіз первинної кінцевої точки

Відсоток часу в діапазоні глюкози від $\geq 3,9$ до ≤ 10 ммоль/л на 12-му тижні оцінюватиметься в обох групах з використанням даних БМГ за 20 днів, отриманих у сліпому режимі протягом 0–3 та 9–12 тижнів. Модель коваріаційного аналізу (ANCOVA), що включає фіксовані категоріальні ефекти кожної групи лікування, страту при рандомізації за рівнем HbA1c при скринінгу ($< 8,0$ порівняно з $\geq 8,0$ %) та значення ЧВД у відсотках як постійну фіксовану коваріату, підібрана для отримання середніх оцінок, скоригованих на вихідному рівні за методом найменших квадратів, на 12-му тижні для обох груп лікування та різниць між цими оцінками з відповідними стандартними помилками та 95 % довірчими інтервалами (ДІ). Неменша ефективність оцінюється в популяції з призначеним лікуванням (ІТТ) за скоригованою різницею між оцінками m1 – 0,9 m0 на 12-му тижні. Її буде підтверджено, якщо нижня межа двобічного 95 % ДІ для цієї оцінки перевищує 0.

Аналіз вторинних кінцевих точок

Кінцеві точки БМГ аналізуються з використанням тієї ж моделі, що описана для первинної кінцевої точки з використанням даних популяції ІТТ. Зміни в рівні HbA1c аналізуються з використанням моделі ANCOVA, яка включає фіксовані категоріальні ефекти лікування Гла-300 та ІДег-100 і постійну фіксовану коваріату вихідного рівня HbA1c. Зміни в рівні ГПН будуть проаналізовані з використанням моделі ANCOVA, яка включає страту при рандомізації за рівнем HbA1c при скринінгу ($< 8,0$ %, $\geq 8,0$ %), фіксовані категоріальні ефекти лікування Гла-300 та ІДег-100 та постійну фіксовану коваріату вихідного рівня ГПН. Зміни від вихідного рівня в профілях SMPG в 7 точках (рівень глюкози в плазмі крові до прийому їжі та через 2 години після прийому їжі під час всіх прийомів їжі та перед сном) до 12-го тижня наведені за групою лікування

з використанням середнього значення та СВ. Ієрархічна покрокова процедура аналізу буде застосована до первинної кінцевої точки ефективності (неменша ефективність за ЧВД у відсотках) і основних вторинних кінцевих точок [неменша ефективність (межа 10 %) за загальним КВ рівня глюкози та більша ефективність за ЧВД у відсотках] для контролю помилки I типу [24]. Для інших вторинних кінцевих точок та інших змінних ефективності поправки на множинність не проводитимуться, і будь-які значення 95 % ДІ та р будуть представлені тільки в описових цілях.

Сильні сторони та обмеження сильні сторони цього дослідження полягають у тому, що воно є проспективним, багато-центровим рандомізованим відкритим порівняльним дослідженням з активним препаратом порівняння в паралельних групах. Протокол дослідження виграє від вимоги мінімального забору крові та використання пристроїв БМГ, обидва з яких були пов'язані з низьким ризиком [8, 25, 26]. Більше того, точність БМГ була раніше підтверджена у дорослих з ЦД 1 типу [8, 27]. Хоча рівень HbA1c, як і раніше, вважається ключовим методом оцінки контролю глікемії [9, 28], БМГ, ймовірно, стане новим золотим стандартом з кількох причин [29]. Рівень HbA1c є сурогатним маркером середнього рівня глюкози в крові за попередні кілька місяців і, як такий, не може надати інформацію про гострі відхилення глікемії, будь то гіпер- або гіпоглікемія [9]. БМГ, однак, оцінює рівень глюкози в крові або в режимі реального часу, або з інтервалом 5–15 хвилин, тим самим полегшуючи майже негайне спостереження за глікемічними коливаннями, а також огляд добових профілів [7, 9, 28]. Показник ЧВД особливо перспективний, оскільки він дозволяє оперативно коригувати цільові показники, характерні для кожної окремої людини [9]. Тим не менш, у технології БМГ є обмеження, зокрема відставання від 5 до 15 хвилин між вимірюванням датчиком рівнем глюкози в інтерстиціальній рідині та рівнем глюкози в крові [7], та точність, що оцінюється за середнім значенням або медіаною абсолютної відносної різниці порівняно

зі стандартними значеннями, одержаними в лабораторії, на яку можуть впливати аеробні вправи [30].

Однак в межах даного дослідження ці обмеження будуть аналогічним чином відображені в обох групах лікування.

Відкритий характер дослідження є характерним обмеженням; однак, оскільки Гла-300 та ІДег-100 розрізняються, не було спроб проводити досліджуване лікування, розподілене випадковим чином, в сліпому режимі. Проте оцінка результатів базується на об'єктивно зібраних даних БМГ, отриманих у сліпому режимі (первинна та вторинна кінцеві точки), і даних SMPG, зібраних у відкритому режимі (вторинна кінцева точка); окремі дані БМГ недоступні учаснику, досліднику та спонсору, щоб уникнути прийняття рішень щодо лікування на основі даних для первинної кінцевої точки.

Висновки

InRange — це перше дослідження, в якому використовуються дані БМГ для оцінки первинних кінцевих точок шляхом вивчення подібностей та відмінностей аналогів базального інсуліну другого покоління (Гла-300 та ІДег-100) відповідно до затверджених інструкцій для медичного застосування у дорослих пацієнтів із ЦД 1-го типу. Завдяки прямому порівнянню двох найновіших доступних базальних інсулінів тривалої дії дослідження InRange має надати вичерпні глікемічні профілі, виміряні одним із найточніших методів, для учасників з ЦД 1 типу, які приймають Гла-300 та ІДег-100. Крім того, результати повинні надати додаткові дані щодо застосування ЧВД у клінічній практиці.

Слова подяки. Battelino, T., Bosnyak, Z., Danne, T. et al. InRange: Comparison of the Second-Generation Basal Insulin Analogues Glargine 300 U/mL and Degludec 100 U/mL in Persons with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring Study Design. *Diabetes Ther* 11, 1017–1027 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00781-6>

Фінансування. Спонсорство цього дослідження та плата за швидке обслуговування були профінансовані компанією

Санофі С.А., Париж, Франція. Всі автори відповідають за інтерпретацію даних у цьому протоколі дослідження.

Редакторська допомога. Редакторська допомога була надана Ребеккою Лоусон (Rebecca Lawson), доктором філософії, з Fishawack Communications, і фінансувалася компанією Санофі С.А.

Авторство. Всі названі автори відповідають критеріям Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (ICMJE) щодо авторства цієї статті, несуть відповідальність за цілісність роботи в цілому та надали своє схвалення на публікацію статті в цій редакції.

Внески авторів. Усі автори брали участь в інтерпретації даних, написанні, рецензуванні та редагуванні рукопису та взяли на себе остаточну відповідальність за затвердження опублікованої версії.

Розкриття інформації. Тадей Баттеліно отримав гонорари за участь у рада експертів компаній Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Boehringer, Medtronic та Bayer HealthCare, а також як доповідач для компаній AstraZeneca, Eli Lilly, Bayer, Novo Nordisk, Medtronic, Sanofi та Roche; володіє акціями Dreamed Diabetes; установа Т. Б. отримала підтримку гранту на дослідження та витрати на відрядження від компаній Abbott Diabetes Care, Medtronic, Novo Nordisk, GluSense, Sanofi, Sandoz та Diamyd.

Томас Данне отримав гонорари за виступи та підтримку в дослідженнях, а також консультував компанії Abbott, Bayer, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi та Roche. Т. Д. є акціонером компанії DreaMed.

Стів Едельман є членом ради директорів компанії Senseonics і є членом бюро доповідачів і консультативної групи компаній AstraZeneca, Dexcom, Eli Lilly, MannKind, Merck, Novo Nordisk та Sanofi.

Пратік Чоудхари є членом консультативних груп компаній Abbott, Cellnovo, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Roche та Sanofi; отримав підтримку в дослідженнях від компаній Beta-O2 і Medtronic; і працює в бюро доповідачів компаній Abbott, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Medtronic, Merck (MSD), Novo Nordisk, Roche та Sanofi.

Ерік Ренар отримав гонорари за консультації від компаній A. Menarini Diagnostics, Abbott, Becton-Dickinson, Cellnovo, Dexcom, Eli Lilly, Insulet, Johnson & Johnson, Medtronic, Novo Nordisk, Roche та Sanofi, а також підтримку в дослідженнях від компаній Abbott, Dexcom, Insulet і Roche.

Річард Бергенсталь отримував підтримку в дослідженнях, консультував або був членом науково-консультативної ради компаній Abbott Diabetes Care, Dexcom, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Medtronic, Novo Nordisk, Onduo, Roche, Sanofi та United HealthCare. Його дослідження частково фінансуються Національним інститутом діабету, захворювань органів травлення та нирок (грант Національних інститутів охорони здоров'я DK108611). Роботодавець Р. М. Б., некомерційний інститут HealthPartners, укладає контракти на його послуги, і Р. М. Б. не отримує жодних особистих доходів.

Жолт Босняк, Бхасваті Мукерджі та Валері Пілорже є співробітниками та акціонерами компанії Sanofi S. A.

Дотримання етичних рекомендацій. Перед зарахуванням протокол буде розглянуто та схвалено наглядовими радами медичних закладів та незалежними комітетами з етики кожної установи, що бере участь, відповідно до Гельсінкської декларації. Повний перелік наглядових рад медичних закладів та незалежних комітетів з етики можна знайти в додатковому матеріалі. Це дослідження буде проводитися відповідно до Гельсінкської декларації з усіма відповідними поправками, міжнародного керівництва з етики Ради міжнародних науково-медичних організацій (CIOMS), застосовних керівництв ICH з належної клінічної практики (GCP) та всіх застосовних законодавчих актів та нормативних вимог.

Доступність даних. Компанія Санофі публікує результати клінічних досліджень на загальнодоступних вебсайтах відповідно до зобов'язань компанії, міжнародних та місцевих законодавчих та нормативних вимог, а також інших зобов'язань щодо розкриття інформації про клінічні дослідження, встановлених асоціаціями фармацевтичної

промисловості, включно з <https://clinicaltrials.gov>, <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, <https://www.sanofi.com>, і деякими національними реєстрами. Анонізовані дані окремих учасників та підтверджувальні клінічні документи будуть доступні для запиту за адресою <https://clinicalstudydatarequest.com>. Детальну інформацію про критерії обміну даними та процес запиту доступу можна знайти за адресою <https://clinicalstudydatarequest.com>.

Вперше опубліковано: Battelino T., Bosnyak Z., Danne T. et al. InRange: Comparison of the Second-Generation Basal Insulin Analogues Glargine 300 U/mL and Degludec 100 U/mL in Persons with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring—Study Design. Diabetes Ther. 2020;11, 1017–1027. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00781-6>

Література

- Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
- Leiter LA, Yale J-F, Chiasson J-L, Harris S, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes*. 2005;29(3): 186-92.
- Martyn-Nemeth P, Schwarz Farabi S, Mihailescu D, Nemeth J, Quinn L. Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: impact of therapeutic advances and strategies for prevention—a review. *J Diabetes Complic*. 2016;30(1):167-77.
- Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):66-72.
- Pettus JH, Zhou FL, Shepherd L, et al. Incidences of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and prevalence of microvascular complications stratified by age and glycemic control in U.S. adult patients with type 1 diabetes: a real-world study. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2220-7.
- Ferrari MTM, Neto AM. Efficacy, safety and clinical use of newer basal insulins analogs. *Endocrinol Metab Int J*. 2018;6(3):215-21.
- Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: a review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:178-92.
- Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254-63.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603.
- Sanofi S.A. TOUJEO: prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/2065381bl.pdf. Accessed 23 Sep 2019.
- Novo Nordisk A/S. TRESIBA: prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/2033141bl.pdf 2015. Accessed 23 Sep 2019.
- White JR Jr. Advances in insulin therapy: a review of new insulin glargine 300 units/mL in the management of diabetes. *Clin Diabetes*. 2016;34(2): 86-91.
- Bailey TS, Pettus J, Roussel R, et al. Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2018;44(1):15-21.
- Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(9):787-800.
- Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naïve type 2 diabetes: the randomized head- to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10): 2147-54.
- Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05080-9>.
- Kawaguchi Y, Sawa J, Sakuma N, Kumeda Y. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL vs insulin degludec in patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label, cross-over study using continuous glucose monitoring profiles. *J Diabetes Investig*. 2019;10(2):343-51.
- Yamabe M, Kuroda M, Hirose Y, Kamino H, Ohno H, Yoneda M. Comparison of insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec using flash glucose monitoring: a randomized cross-over study. *J Diabetes Investig*. 2019;10(2):352-7.
- Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(7):832-8.
- Heise T, Norskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL. Insulin degludec: lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(7): 1032-9.
- International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(1):155-7.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-40.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Supplement):1.
- Hochberg Y, Tamhane AC. Multiple comparison procedures. Hoboken: Wiley. 1987.
- Wojciechowski P, Rys P, Lipowska A, Gaweska M, Malecki MT. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121(10):333-43.
- Klonoff DC. Improving the safety of blood glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(6): 1307-11.
- Johnson T, Zhang X, Balo A. Assessing glucose trend accuracy with a novel continuous glucose monitoring system. *Diabetes*. 2018;67[Suppl 1]:950-P.
- Wright LA, Hirsch IB. Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: time in range, hypoglycemia, and other parameters. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(S2):S16-26.
- Burd JF, Melero FAA, Noetzel V. Hemoglobin A1c (HbA1c) shows improvement in glycemic control in as little as two weeks following the addition of lysulinTM, to the treatment of diabetes. *Diabetes Manag*. 2018;8(3):82-4.
- Biagi L, Bertachi A, Quiros C, et al. Accuracy of continuous glucose monitoring before, during, and after aerobic and anaerobic exercise in patients with type 1 diabetes mellitus. *Biosensors (Basel)*. 2018;8(1). doi: <https://doi.org/10.3390/bios8010022>.