

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22 вересня 2025 року № 1469



НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42-7.17:2025

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Клінічні дослідження лікарських засобів
для лікування або профілактики цукрового
діабету**

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2025

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, доктор фарм. наук; **О. Семенченко**; **М. Козлов**, канд. мед. наук; **С. Распутняк**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 вересня 2025 року № 1469

- 3 Ця настанова відповідає документу:

CPMP/EWP/1080/00 Rev.2 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus», — 1 January 2024 [«Керівництво щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування або профілактики цукрового діабету», — 1 січня 2024]

Ступінь відповідності — модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

© Міністерство охорони здоров'я України, 2025

© Державний експертний центр МОЗ України, 2025

ЗМІСТ

Національний вступ	VI
Сфера застосування	10
Нормативні посилання	11
Позначки та скорочення	12
Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування або профілактики цукрового діабету	13
Загальні положення	13
1. Вступ	13
2. Сфера дії	14
3. Розробка та реєстрація лікарських засобів (крім препаратів інсуліну) для лікування цукрового діабету 2 типу	15
3.1. Відбір пацієнтів	15
3.2. Оцінка ефективності	16
3.2.1. Критерії ефективності / цілі лікування	16
3.2.2. Заходи контролю глікемії	16
3.2.2.1. Гемоглобін A1c	17
3.2.2.2. Рівень глюкози у плазмі крові та інші кінцеві точки глікемії	19
3.2.2.3. Параметри інсуліну	20
3.2.3 Інші фактори серцево-судинного ризику	21
3.2.4. Вплив на віддалені ускладнення	21
3.2.5. Результати, що повідомляються пацієнтами	22
3.3. Дизайн дослідження	22
3.3.1. Фармакокінетика	22

3.3.2. Фармакодинаміка	23
3.3.3. Пошукові дослідження та дослідження з підбору доз	23
3.3.4. Підтверджувальні дослідження	24
3.3.4.1. Загальні елементи дизайну дослідження	24
3.3.4.2. Вимоги для призначення монотерапії	25
3.3.4.3. Вимоги до додаткових показань	26
3.3.4.4. Комбінації з інсуліном	27
3.4. Дослідження в особливих популяціях	28
3.4.1. Геріатрична популяція	28
3.4.2. Педіатрична популяція	29
3.5. Аспекти безпеки	30
3.5.1. Загальні міркування	30
3.5.2. Гіпоглікемія	31
3.5.3. Серцево-судинна безпека	32
3.5.4. Імуногенність	32
4. Розробка та реєстрація препаратів інсуліну для лікування цукрового діабету 1 та 2 типу	33
4.1. Особливі міркування	33
4.2. Відбір пацієнтів	34
4.2.1. Досліджувана популяція та відбір пацієнтів	34
4.3. Оцінка ефективності	34
4.3.1. Критерії ефективності / цілі лікування / методи оцінки ефективності	34
4.4. Дизайн дослідження	35
4.4.1. Фармакокінетика	35
4.4.2. Фармакодинаміка	36

4.4.3. Терапевтичні пошукові дослідження	36
4.4.4. Терапевтичні підтверджувальні дослідження	37
4.5. Дослідження в особливих популяціях	38
4.5.1. Геріатрична популяція	38
4.5.2. Педіатрична популяція	38
4.6. Аспекти безпеки	39
4.6.1. Гіпоглікемія	39
4.6.2. Місцеві реакції / токсичність	40
4.6.3. Імуногенність препарату / афінність	40
4.6.4. Інсуліни високої концентрації та фіксовані комбіновані препарати інсуліну	40
4.6.5. Діти	41
5. Неінсулінові лікарські засоби для лікування цукрового діабету 1 типу	42
6. Інші потенційні претензії	43
6.1. Відтермінування початку / профілактика цукрового діабету 1 типу	43
6.2. Збереження функції β -клітин у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу	45
6.3. Відтермінування початку / профілактика цукрового діабету 2 типу	46
7. Визначення	49
7.1. Цукровий діабет	49
7.2. Гіпоглікемія	50
Додаток А (довідковий). Бібліографія	52

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Цукровий діабет – прогресуюче хронічне захворювання ендокринної системи, яке характеризується наявністю гіперглікемії, що є наслідком порушення секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих факторів одночасно. Хронічна гіперглікемія пов'язана зі значними довгостроковими наслідками та призводить до серйозних уражень серцево-судинної системи, нирок, органів зору та нервових закінчень.

Метою лікування або профілактики цукрового діабету є нормалізація рівня глюкози в крові, самоконтроль, усунення симптомів та профілактика ускладнень. Нормалізація або майже нормалізація рівня глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом 1 чи 2 типу значно знижує ризик розвитку мікросудинних ускладнень (ретинопатії, нефропатії, нейропатії). Крім того, при застосуванні деяких лікарських засобів для лікування цукрового діабету було задокументовано зниження ризику макросудинних ускладнень.

Раннє виявлення та адекватне лікування цього захворювання сприятимуть запобіганню прогресування та розвитку ускладнень.

На сьогодні, незважаючи на прогрес в інсулінотерапії, технологіях введення інсуліну та моніторингу рівня глюкози в крові, досягти рекомендованих результатів все ще може бути складно.

Тому останніми роками актуальним питанням фармацевтичної галузі є створення нових лікарських засобів для лікування або профілактики цукрового діабету, а також розробка лікарських засобів для відтермінування початку цукрового діабету або для його профілактики та для збереження функції β -клітин у пацієнтів із цукровим діабетом.

Ця настанова сприятиме використанню сучасних міжнародних керівництв у процесі розробки та клінічних випробувань нових вискоєфективних та безпечних лікарських засобів для лікування та профілактики цукрового діабету.

Настанова розроблена на підставі керівництва Європейського агентства з лікарських засобів CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus», — 1 January

2024 [«Керівництво щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування або профілактики цукрового діабету», — 1 січня 2024] [7].

Організація, відповідальна за цю настанову, — Міністерство охорони здоров'я України.

Положення цієї настанови відповідають чинному законодавству України: Закону України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські засоби» [1], Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12 липня 2012 року № 523) [2], настанові щодо належної клінічної практики [3], настанові щодо проведення клінічних досліджень [ICH E8 (R1)] [4], директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів, призначених для застосування людиною [9].

Під час розроблення настанови до положень документа CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus», — 1 January 2024 [«Керівництво щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування або профілактики цукрового діабету», — 1 січня 2024] [7] внесено окремі зміни та доповнення, зумовлені чинним законодавством і прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було внесено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

Внесені редакційні зміни та додаткова інформація:

– назву наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5-2015 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [5];

– додатково введено такі структурні елементи: «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», а також «Бібліографія», – які оформлені згідно з

положеннями ДСТУ 1.5-2015 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [5] і ДСТУ 1.7:2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [6]. Розділ «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

- основні положення викладено у розділі «Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування або профілактики цукрового діабету»; при цьому кожен структурний елемент у цій настанові відповідає такому у керівництві: CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus», — 1 January 2024 [«Керівництво щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування або профілактики цукрового діабету», — 1 січня 2024] [7];

- у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у цій настанові;

- у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у цій настанові;

- перелік скорочень, що використовуються у цій настанові, наведено в розділі «Позначки та скорочення»;

- у цій настанові словосполучення «дозвіл на продаж» («marketing authorisation») замінено на «державна реєстрація»;

- по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні одиниці цієї настанови;

- додатково до посилань на керівництва ICH (*англ.* International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use — Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних лікарських засобів для застосування людиною) та ЕМА (*англ.* European Medicines Agency — Європейське агентство з лікарських засобів) зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовується як методичні рекомендації щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування або профілактики цукрового діабету.

Юридична сила цієї настанови відповідає належному документу ЕМА, з яким гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову рекомендовано розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим суб'єктам господарювання, які займаються розробкою та клінічним вивченням лікарських засобів щодо найкращого та найбільш прийняттого способу дотримання положень, встановлених законодавством України. Ця настанова пов'язана зі специфічними науковими питаннями щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування та профілактики цукрового діабету. Положення настанови відображують гармонізований (на рівні ЄС та ІСН) підхід, що базується на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках законодавства ця настанова має рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських засобів, лікарі-дослідники, експертні та регуляторні органи) підвищить безпеку проведення клінічних випробувань, сприятиме утвердженню принципів етики та зменшенню використання лабораторних тварин, прискоренню впровадження у медичну практику нових лікарських засобів. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Таке розуміння правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) [8]. Це відповідає позиції Світової організації торгівлі щодо застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Клінічні дослідження лікарських засобів
для лікування або профілактики цукрового діабету**

MEDICINAL PRODUCTS

***Clinical investigation of medicinal products in
the treatment or prevention of diabetes mellitus***

Чинна від 22 вересня 2025 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

У настанові розглядаються питання клінічних досліджень лікарських засобів для лікування та профілактики цукрового діабету.

Ця настанова застосовується до лікарських засобів, що розробляються (створюються), досліджуються, реєструються і виробляються в Україні для медичного застосування та з метою експорту.

Настанова рекомендована для суб'єктів господарювання, які займаються розробкою та клінічним вивченням, поданням заяв на державну реєстрацію лікарських засобів на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в Україну, для науково-експертних організацій, лікарів-дослідників, експертів, що проводять експертизу при державній реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, а також для аудиторів та інспекторів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

- Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські засоби».
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. — Лікарські засоби. Належна клінічна практика / В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. — Київ, МОЗ України, 2009, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України від 26.09.2017 № 1169 [3].
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) [Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми. (Офіційний журнал посилання 311, 28.11.2001)] [9].
- CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus», — 1 January 2024 [«Керівництво щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування або профілактики цукрового діабету», — 1 січня 2024].

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ADA	- American Diabetes Association (Американська діабетична асоціація)
AUC	- Area under the curve (площа під кривою)
CGM	- Continuous glucose monitoring (безперервний моніторинг глюкози)
DCCT	- Diabetes Control and Complications Trial (дослідження контролю діабету та ускладнень)
EASD	- European Association for the Study of Diabetes (Європейська асоціація з вивчення діабету)
HbA1c	- Glycated haemoglobin (глікозильований гемоглобін)
HDL	- High-density lipoproteins (ліпопротеїни високої щільності)
IGF-1	- Insulin-like growth factor 1 (інсуліноподібний фактор росту)
IGT	- Impaired glucose tolerance (порушення толерантності до глюкози)
IFG	- Impaired fasting glucose (порушення рівня глюкози)
ISPAD	- International Society for Pediatric and Adolescent Diabets (Міжнародне товариство дітей та підлітків з діабетом)
LDL	- Low-density lipoproteins (ліпопротеїни низької щільності)
NI	- Non-inferiority (не менша ефективність)
NGSP	- National Glycohemoglobin Standardization Program (Національна програма стандартизації глікогемоглобіну)
OGTT	- Oral glucose tolerance test (пероральний тест на толерантність до глюкози)
ССЗ	- серцево-судинні захворювання
ЦД	- цукровий діабет

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБО ПРОФІЛАКТИКИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Метою цієї настанови є розгляд поточної регуляторної позиції Європейського Союзу щодо основних питань клінічної розробки нових лікарських засобів для лікування або профілактики цукрового діабету 1 та 2 типу. Це стосується головним чином аспектів безпеки, зокрема серцево-судинної безпеки (з посиланням на Аналітичний документ щодо оцінки профілю серцево-судинної безпеки лікарських засобів), а також оновлених вказівок щодо оцінок, вимог до показань для монотерапії, досліджень за участю дітей, препаратів інсуліну високої концентрації, визначення гіпоглікемії та розробки пероральних лікарських засобів для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу.

1. ВСТУП

Цукровий діабет – це група метаболічних захворювань, що характеризуються гіперглікемією, яка є наслідком дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. Хронічна гіперглікемія при цукровому діабеті супроводжується ураженням, дисфункцією або недостатністю різних органів та систем, зокрема нирок, органів зору, нервової системи, серця та кровоносних судин.

Цукровий діабет 1 типу є результатом аутоімунного руйнування β -клітин підшлункової залози та може призвести до гострих ускладнень, таких як кетоацидоз. При цукровому діабеті 1 типу головною метою є оптимальний контроль рівня глюкози в крові, який досягається за допомогою замісної інсулінотерапії, спеціального навчання та лікування захворювання. Важливими питаннями є профілактика ускладнень та ведення вагітності. Незважаючи на прогрес в інсулінотерапії та в технологіях введення інсуліну і моніторингу рівня глюкози в крові, досягти рекомендованих результатів все ще може бути складно.

Цукровий діабет 2 типу – це складний розлад, який включає різні стадії зниження функції β -клітин, периферичну інсулінорезистентність та порушення метаболізму глюкози в печінці. Контроль рівня глюкози при цукровому діабеті 2 типу з часом прогресивно погіршується та після неефективності дієт і фізичних вправ потребує у середньому одного нового фармакологічного втручання кожні 3-4 роки для досягнення/збереження належного контролю. Незважаючи на комбіновану терапію та/або інсулінотерапію, у значної частини пацієнтів захворювання залишається погано контрольованим.

Діабет, особливо цукровий діабет 2 типу, часто пов'язаний з надмірною масою тіла пацієнта, гіпертензією та дисліпідемією, що робить втручання в різні фактори серцево-судинного ризику ключовим питанням. Тому основною метою лікування є як зниження рівня глюкози в крові до показника, близького до нормального, так і корекція метаболічних відхилень та факторів серцево-судинного ризику, включаючи контроль маси тіла пацієнта. Зокрема, було доведено, що нормалізація або наближення до нормалізації рівня глюкози (оцінюється за змінами HbA1c) у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу суттєво знижує ризик розвитку мікросудинних ускладнень (ретинопатії, нефропатії, нейропатії). Крім того, при застосуванні деяких лікарських засобів для лікування цукрового діабету було зафіксовано зниження ризику макросудинних ускладнень.

Слід також зазначити, що розмежування цукрового діабету 1 типу та цукрового діабету 2 типу не завжди може бути чітким (див. відповідні рекомендації ADA, EASD та ISPAD).

2. СФЕРА ДІЇ

Ця настанова містить рекомендації щодо програм клінічних досліджень, призначених для підтримки реєстрації нових лікарських засобів для лікування цукрового діабету. Крім того, у розділі 6 наведено міркування стосовно розробки лікарських засобів для відтермінування розвитку цукрового діабету або для його

профілактики чи для збереження функції β -клітин у пацієнтів із цукровим діабетом.

Ця настанова розроблена з метою надання рекомендацій для допомоги заявникам на етапі клінічного дослідження. Можливі відхилення від рекомендацій повинні бути пояснені та обґрунтовані в заяві на державну реєстрацію.

Засоби для введення інсуліну (включаючи помпи, автоінжектори, попередньо наповнені шприци тощо) та інсуліни з новим способом введення виходять за межі рекомендацій цієї настанови. Інсуліни з новим способом введення не входять до сфери застосування цієї настанови. У таких випадках рекомендується консультація фахівців регуляторного органу. Біоподібні інсуліни розглядаються Керівництвом щодо доклінічного та клінічного досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський інсулін та аналоги інсуліну (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1) [10].

3. РОЗРОБКА ТА РЕЄСТРАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (КРІМ ПРЕПАРАТІВ ІНСУЛІНУ) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

3.1. Відбір пацієнтів

Пацієнти, залучені до клінічних випробувань, повинні бути репрезентативними для цільової популяції з точки зору демографії, етнічного походження, супутніх захворювань (включаючи серцево-судинні захворювання), а також тривалості та тяжкості цукрового діабету. В ідеалі групи лікування повинні бути достатньо збалансовані за віком, статтю, індексом маси тіла, тяжкістю та тривалістю захворювання. В цілому рандомізація збалансовує більшість факторів, але в деяких випадках є доцільним проведення стратифікованої рандомізації, особливо щодо попереднього метаболічного

контролю (наприклад, $HbA1c \leq 8\%$ проти $> 8\%$ [≤ 64 ммоль/моль проти > 64 ммоль/моль]) та лікування до початку дослідження (наприклад, тільки дієта, монотерапія, комбінована терапія).

3.2. Оцінка ефективності

3.2.1. Критерії ефективності / цілі лікування

Лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу направлене на покращення рівня концентрації глюкози в крові та зниження ризику мікро- та макросудинних ускладнень. Незважаючи на те, що основною метою підтверджувальних досліджень лікарських засобів для лікування цукрового діабету є демонстрація сприятливого впливу на контроль рівня глюкози в крові, важливо також враховувати вплив лікарського засобу на інші фактори ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Визначення цілей дослідження має важливе значення. Зокрема, можливі інтеркурентні (супутні) події, які будуть або перешкоджати спостереженням за змінною, що становить інтерес, або впливати на її інтерпретацію. Наприклад, певна частина пацієнтів може не дотримуватися рандомізованого лікування (зокрема, через непереносимість, недостатню ефективність), виникне потреба в наданні екстреної допомоги або зміні фонові терапії. Важливо розглядати ці події проспективно і враховувати їх при визначенні ефективності лікування, що має значення. Визначення стратегій, спрямованих на усунення цих інтеркурентних (супутніх) подій для точного визначення ефективності лікування, що становить інтерес, повинно, в свою чергу, вплинути на планування дослідження, збір даних і вибір методу аналізу.

3.2.2. Заходи контролю глікемії

3.2.2.1. Гемоглобін A1c

Глікозильований гемоглобін (HbA1c) є найбільш поширеним показником загального довгострокового контролю рівня глюкози в крові у пацієнтів із цукровим діабетом. Він відображає середню концентрацію глюкози за останні 2-3 місяці. Відомо, що зниження рівня HbA1c відповідає зниженню довгострокового ризику розвитку мікросудинних ускладнень. Тому HbA1c є відповідною первинною кінцевою точкою.

Оцінка ефективності лікування (оціночні показники (estimands))

Першочерговим завданням визначено оцінку ефективності лікування на основі різниці показників рівня HbA1c на початку та в кінці дослідження (або в інший заздалегідь визначений момент часу) при застосуванні досліджуваного лікарського засобу та контрольного лікування. Фактична прихильність до лікування, а також супутні події рекомендується відображати в оцінці ефективності. Основні очікувані супутні події, які слід враховувати, включають припинення лікування, прийом додаткових лікарських засобів та лікарських засобів для надання екстреної допомоги.

Припинення лікування

Оскільки не очікується, що пацієнти отримають переваги після припинення лікування (наприклад, через побічні реакції), ефективність лікування рекомендується оцінювати на основі спостережуваних або змодельованих даних, що відображають прихильність до лікування, як це спостерігалось в клінічному дослідженні (стратегія політики лікування).

Аналітичний підхід, включаючи обробку відсутніх даних, узгоджується з визначеною метою оцінки. Дані, отримані після припинення лікування, становлять суттєвий інтерес для використання в стратегії лікування. У разі

відсутності даних після припинення лікування рекомендується використовувати відповідні методи заповнення (імпутації) відсутніх даних.

Додаткові лікарські засоби /лікарські засоби екстреної медичної допомоги

У разі застосування інших лікарських засобів можливий вплив на рівень HbA1c, що ускладнює оцінку ефективності досліджуваного лікарського засобу порівняно з плацебо або активним контролем. Тому ефективність лікування може бути оцінена за умови, що не було застосовано лікарських засобів екстреної допомоги або інших лікарських засобів, які впливатимуть на рівень HbA1c (гіпотетичний варіант).

У такому випадку рекомендується використовувати статистичне моделювання, тобто відповідний метод заповнення (імпутації) відсутніх даних. Однак стандартні методи заповнення (імпутації) або моделювання, спрямовані на гіпотетичну стратегію оцінки, можуть бути неприйнятними, якщо вони засновані на даних про учасників, які не потребують екстреної допомоги, або якщо засновані на припущенні про відсутність даних, оскільки ці учасники відрізняються від тих, які потребують екстреної допомоги. Моделювання на основі даних, отриманих у групі плацебо, може бути прийнятним підходом для визначення стратегії політики лікування, що відображає припинення лікування і варіант, в якому додаткове лікування не вводилося.

Для активно контрольованих досліджень з гіпотезою не меншої ефективності (NI) може бути прийнятна стратегія первинної оцінки, що описана вище. Однак у разі відсутності даних, невизначеність щодо механізму, який лежить в основі цієї відсутності, рекомендується здійснювати проведення консервативної оцінки. Оскільки процедура оцінки може бути консервативною в умовах переваги, але не в умовах NI (або навпаки), порівняння NI потребує іншої процедури оцінки, ніж порівняння переваги, навіть якщо оцінюється та сама оцінка. Крім того, рекомендується вказувати додаткову оцінку, щоб

врахувати вплив важливих інтеркурентних (супутніх) подій, таких як порушення протоколу та відхилення.

Ефект потрібно додатково оцінити, проаналізувавши різницю у співвідношенні кількості пацієнтів, які досягли абсолютного значення HbA1c, наприклад ≤ 7 та/або 6,5 % (≤ 53 та/або 48 ммоль/моль), наприкінці дослідження без застосування лікарських засобів екстреної допомоги, та кількістю пацієнтів, які продовжують дотримуватися лікування.

Інші визначення респондентів (responder) проспективно ідентифікуються та обґрунтовуються заявником.

Попередньо визначені комбіновані кінцеві точки, наприклад такі, що відображають відсоток пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c без гіпоглікемії, можуть бути інформативними як вторинні кінцеві точки для лікарських засобів, спрямованих на зниження ризику гіпоглікемії.

Варто застосовувати добре валідований аналіз на HbA1c, тобто референтні методи, рекомендовані науковими організаціями, що займаються міжнародною стандартизацією вимірювання HbA1c. Централізовані аналізи особливо рекомендуються, принаймні для терапевтичних підтверджувальних досліджень.

3.2.2.2. Рівень глюкози у плазмі крові та інші кінцеві точки глікемії

Зміна рівня глюкози у плазмі крові натще є прийнятною вторинною кінцевою точкою ефективності. Зміни середнього рівня глюкози у плазмі крові, що реєструються через регулярні проміжки часу (середнє значення щонайменше семи вимірювань: до та після кожного з трьох прийомів їжі та перед сном), AUC глюкози, варіабельність глікемії (визначається за допомогою безперервного моніторингу глюкози (CGM) протягом певного періоду часу) та нічна гіпоглікемія також можуть бути релевантними кінцевими точками залежно від способу дії досліджуваної субстанції та ризику розвитку гіпоглікемії в досліджуваній популяції. Стратегії обробки інтеркурентних подій при оцінці впливу лікування на ці змінні можуть бути такими ж, як і для HbA1c.

Параметри, що засновані на рівні глюкози в плазмі крові, застосовуються як первинні кінцеві точки в короткострокових дослідженнях (менше ніж 8 тижнів), де використання показника HbA1c є менш доцільним. Фруктозамін у сироватці крові також використовується як кінцева точка в короткострокових дослідженнях.

Зниження постпрандіальної гіперглікемії, наприклад після звичайного прийому їжі, використовують як вторинну кінцева точка.

У підтверджувальних дослідженнях зазвичай використовують рівень глюкози в плазмі для визначення критеріїв глікемічного порятунку. Зменшення частки пацієнтів, які отримали екстрену терапію та/або були виключені з дослідження через недостатню ефективність у порівнянні з плацебо згідно з протоколами досліджень, рекомендується використовувати для підтвердження ефективності.

Для реєстрації рівня глюкози в плазмі крові прийнятне використання глюкози капілярної крові за умови, що є впевненість у якості вимірювань глюкози. Однак використання пристроїв, що дають змогу проводити CGM, заохочується та вважається корисним як для дорослих, так і для дітей для опису профілів глюкози.

3.2.2.3. Параметри інсуліну

Підвищення чутливості до інсуліну та покращення функції β -клітин наразі не підтверджені як сурогатні маркери зменшення мікро- та макросудинних ускладнень, але можуть оцінюватися як вторинні кінцеві точки. Чутливість до інсуліну та функцію β -клітин визначають за допомогою валідованих методів, обґрунтованих Заявником.

У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які отримують інсулін, відповідне (релевантне) зменшення дози інсуліну, що супроводжується клінічно значущим покращенням динаміки маси тіла або зменшенням гіпоглікемічних станів, варто

розглядати як відповідний показник ефективності на додаток до покращення або підтримки рівня HbA1c.

3.2.3. Інші фактори серцево-судинного ризику

Результати короткострокового і довгострокового впливу досліджуваного лікарського засобу на ліпіди в сироватці крові (холестерин LDL і HDL, тригліцериди), масу тіла та інші параметри, пов'язані зі статуєю (наприклад окружність талії), а також на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та/або інші відповідні біомаркери документуються.

Новий лікарський засіб для лікування цукрового діабету повинен переважно демонструвати нейтральний або сприятливий вплив на фактори, пов'язані із серцево-судинним ризиком. Будь-яке конкретне твердження щодо зменшення серцево-судинного ризику потребує доказів ефективності, що перевищує ефект покращеного контролю рівня глюкози, і має документально підтверджену клінічну значущість. Наприклад, показники гіпертригліцеридемії, яка часто спостерігається у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, можуть знизитися при належному контролі глікемії у більшості пацієнтів.

3.2.4. Вплив на віддалені ускладнення

Віддалені ускладнення включають макросудинні (коронарні, цереброваскулярні та периферичні судинні захворювання) та мікросудинні ускладнення (ретинопатія, нефропатія та нейропатія). Позитивний вплив лікарського засобу стосовно запобігання розвитку цих ускладнень у відповідній цільовій популяції належним чином оцінюється лише у широкомасштабних і довготривалих контрольованих клінічних дослідженнях та не є обов'язковою вимогою для затвердження.

Якщо статистично достовірний позитивний вплив стосовно мікро- та/або макросудинних ускладнень був задокументований у (частини) цільової

популяції, такі дані включають в інформацію про лікарський засіб (розділ 5.1 SmPC). Це буде свідчити про те, що лікування, окрім покращення глікемічного контролю, також має задокументований вплив на віддалені ускладнення.

3.2.5. Результати, що повідомляються пацієнтами

Рекомендується включення результатів, про які повідомляють пацієнти, для оцінки, наприклад, обтяження лікуванням, задоволеності, впливу на повсякденне життя, лікування діабету, комплаєнсу. У цьому випадку важливо, щоб опитувальники або шкали перевірялися щодо їх використання при цукровому діабеті.

Крім того, така інформація допоможе краще зрозуміти вплив спостережуваних ефектів на показники, отримані при CGM, такі як варіабельність глікемії, коливання рівня глюкози та діапазон часу проведення CGM.

3.3. Дизайн дослідження

3.3.1. Фармакокінетика

Необхідна фармакокінетична інформація ґрунтовно викладена у відповідних міжнародних керівництвах. Хоча початкові фармакокінетичні дослідження проводяться за участю здорових добровольців, важливо, щоб фармакокінетичні дослідження також проводилися за участю всіх категорій пацієнтів, для яких призначено лікування (включаючи дітей та осіб похилого віку). Слід враховувати, що такі фактори, як затримка випорожнення шлунка і подовження часу проходження через шлунково-кишковий тракт або порушення функції нирок, можуть ускладнювати абсорбцію і розподіл лікарського засобу у значної кількості пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Популяційний аналіз

ФК та моделювання ФК/ФД можуть бути додатковими інструментами для отримання відповідної інформації.

3.3.2. Фармакодинаміка

Хоча спеціальних вимог до фармакодинамічних випробувань лікарських засобів для лікування цукрового діабету не існує, варто оцінити та розглянути механізм дії лікарського засобу. За наявності фармакологічно активних метаболітів варто розглянути їхній внесок у терапевтичні та/або токсичні ефекти.

3.3.3. Пошукові дослідження та дослідження з підбору доз

Досьє включає добре сплановані дослідження з визначенням діапазону доз, оцінкою нижньої межі ефективного діапазону доз, а також оптимальної дози, щоб обґрунтувати дозу(и), яка(і) використовується(ються) у підтверджувальних клінічних випробуваннях. Зважаючи на те, що у цільових та нецільових ефектах різна залежність «доза-відповідь», вибір оптимальної дози покращують за рахунок включення декількох, в тому числі нецільових, фармакодинамічних факторів у процес вибору дози. Додаткову інформацію щодо підтримки вибору дози отримують за допомогою моделювання та імітаційного моделювання.

Для терапевтичних пошукових досліджень рекомендується паралельне подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження монотерапії. Якщо передбачено додавання лікарського засобу до іншої терапії, можливе вивчення зміни доз як доповнення до терапії першої лінії. У дослідженнях зі зміною дози вивчається щонайменше 3 дози із загальною тривалістю лікування щонайменше 8 тижнів.

Показники рівня глюкози повинні бути основним критерієм оцінки в дослідженнях з варіюванням доз тривалістю 8–12 тижнів. Рівень фруктозаміну в сироватці крові також використовується як кінцева точка в короткострокових

дослідженнях. Однак HbA1c завжди є первинним критерієм оцінки в дослідженнях із застосуванням різних доз тривалістю ≥ 12 тижнів.

3.3.4. Підтверджувальні дослідження

3.3.4.1. Загальні елементи дизайну дослідження

Рекомендується проведення паралельних групових, рандомізованих, подвійно сліпих, плацебо- та активно-порівняльних контрольованих досліджень. Терапевтичні підтверджувальні дослідження направлені на демонстрацію:

- переваги нової речовини над плацебо щонайменше в одному дослідженні монотерапії тривалістю не менше 3 місяців, яке може бути дослідженням II фази з ранжуванням доз з використанням HbA1c як первинної кінцевої точки або включенням групи плацебо на 3 місяці на початку активно контрольованого дослідження;

- переваги нової речовини над плацебо при додаванні до фонові терапії, яка являє собою загальноприйняту терапію в досліджуваній популяції;

- не меншої ефективності нової речовини порівняно з уже встановленим активним лікарським засобом порівняння (у монотерапії або додатковому дослідженні, залежно від передбачуваного показання), що становить стандарт лікування. Принаймні одне активно контрольоване дослідження рекомендується подавати разом із заявою про видачу реєстраційного посвідчення. При попередньому визначенні межі не меншої ефективності враховують навіть незначне зниження HbA1c, що може бути клінічно значущим з точки зору зниження ризику розвитку діабетичних ускладнень. Зазвичай прийнятною вважається різниця в 0,3 % (3 ммоль/моль). Якщо не можна переконливо продемонструвати відсутність недоліків, необхідно порівняти ступінь виявлених або можливих недоліків з іншими клінічними перевагами, задокументованими в програмі розробки, наприклад з безпекою, переносимістю, комплаєнсом та/або зменшенням серцево-судинного ризику або ризику віддалених ускладнень.

Підтверджувальні дослідження (за винятком плацебо-контрольованих досліджень монотерапії) зазвичай тривають 6 місяців, але принаймні одне дослідження, бажано активно контрольоване, повинно продемонструвати збереження ефекту протягом щонайменше 12 місяців. Первинною кінцевою точкою є HbA1c, тоді як вторинні кінцеві точки включають інші показники контролю глікемії, а також вплив на інші фактори серцево-судинного ризику (див. розділ 3.2.3).

Пацієнтам, які раніше отримували лікарські засоби для лікування цукрового діабету і які не будуть брати участь в дослідженні, рекомендується період «виведення», хоча у разі досліджень тривалістю понад 3 місяці період «виведення» може не знадобитися. Рекомендується проводити аналіз підгруп пацієнтів, які раніше не приймали лікарські засоби, та пацієнтів, які отримували попереднє лікування.

У період підтримуючої терапії дозу(и) лікарських засобів (досліджуваного лікарського засобу, фонові терапії, препарату порівняння) слід підтримувати стабільною(ми), за винятком випадків, коли коригування дози потрібне з міркувань безпеки (наприклад, при гіпоглікемії). Зміна дози та обґрунтування документуються.

3.3.4.2. Вимоги для призначення монотерапії

Порівняння досліджуваної речовини з плацебо в умовах монотерапії завжди потрібне для оцінки справжнього цукрознижувального ефекту та профілю безпеки нової речовини незалежно від того, чи планується державна реєстрація лікарського засобу для монотерапії чи додаткової терапії. Плацебо-контрольовані дослідження монотерапії тривалістю понад 3 місяці проводять тільки за участю пацієнтів на початкових стадіях захворювання. Використання плацебо понад 6 місяців зазвичай не рекомендується.

Кандидати на участь у цих дослідженнях переважно мають відносно низький рівень HbA1c на початковому етапі. У протоколах необхідно

передбачити, що пацієнтам призначають цукрознижувальна терапія відповідно до заздалегідь визначеного алгоритму, якщо у них контроль глюкози постійно погіршується порівняно із заздалегідь встановленим цільовим рівнем або якщо вони будуть виведені з дослідження. Хоча використання суворих критеріїв глікемічного порятунку слугує аргументом на користь включення пацієнтів із високим рівнем HbA1c у дослідження тривалістю понад 3 місяці, це може призвести до високого рівня відсіву з подальшими труднощами в інтерпретації результатів дослідження.

3.3.4.3. Вимоги до додаткових показань

Існує багато можливих терапевтичних комбінацій засобів для лікування цукрового діабету. Вибір комбінацій для дослідження базується на рекомендаціях наукових товариств (наприклад EASD, ADA, ISPAD) щодо лікування цукрового діабету, а також враховувати відомі можливі проблеми з безпеки для деяких комбінацій. Для підтвердження загального твердження «додавати до інших лікарських засобів для лікування цукрового діабету» очікується, що дані про ефективність будуть отримані для комбінацій з лікарськими засобами, що є стандартом лікування. Крім того, слід дослідити комбінації, для яких очікуються специфічні проблеми з безпеки (наприклад, гіпоглікемія) (на основі механізмів дії). Результати всіх досліджень комбінацій будуть відображені в інформації про лікарський засіб (SmPC, розділ 5.1).

Додаткові дослідження планують як плацебо- або активно-контрольовані.

Рекомендовано:

1. Набір пацієнтів, які не досягли терапевтичних цілей при застосуванні лише встановленого лікарського засобу в максимальній переносимій або рекомендованій дозі. Крім того, пацієнтів можна перевести з поточної терапії (монотерапії або комбінованої терапії, яка не буде перевірятися в запланованому дослідженні) на монотерапію встановленим лікарським засобом (фонові терапія) протягом 8–12 тижнів, а потім, якщо терапевтичні

цілі не будуть досягнуті, рандомізувати для отримання досліджуваного лікарського засобу або плацебо / лікарського засобу активного контролю як додаткової терапії. Для цих груп пацієнтів аналіз повинен бути стратифікований відповідно до попереднього лікування.

2. Набір пацієнтів зі стабільною дозою ліків протягом 8–12 тижнів, що передують дослідженню, щоб забезпечити максимальний ефект попереднього лікування і стабілізацію HbA1c на початковому етапі; для досягнення максимального ефекту деяких лікарських засобів потребується більше 12 тижнів.
3. Уникнення адаптації дози фонові терапії протягом усього дослідження, якщо тільки це не є необхідним з міркувань безпеки.

3.3.4.4. Комбінації з інсуліном

Необхідність комбінованої терапії лікарськими засобами для лікування цукрового діабету та інсуліном може виникати в різних клінічних ситуаціях та у різних груп пацієнтів. Найчастіше інсулінотерапія рекомендується пацієнтам, стан яких недостатньо контролюється іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету. У цьому випадку деякі з попередніх лікарських засобів відміняються після початку прийому інсуліну. Однак пацієнтам, які вже отримують інсулін, також доцільно додати ще один лікарських засіб. Причинами для такого призначення є, наприклад, серйозні симптоми гіпоглікемії, що перешкоджають досягненню бажаного рівня контролю глікемії, або індуковане інсуліном збільшення маси тіла у пацієнтів з уже наявним ожирінням.

Незважаючи на те, що дослідження, в якому інсулін вводять пацієнтам, які не досягають контролю глікемії за допомогою досліджуваного лікарського засобу (окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету), відображає найпоширеніший клінічний варіант, не очікується отримання відповідних даних про дію досліджуваного лікарського

засобу в цих умовах. Однак відповідна інформація з безпеки комбінованого застосування досліджуваного лікарського засобу та інсуліну може бути отримана в результаті такого дослідження і може бути відображена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

3.4. Дослідження в особливих популяціях

Заявникам рекомендується звернути увагу на наявність демографічних, генетичних, метаболічних (наприклад, С-пептид (C-Peptide) чи інший показник функції β -клітин) або інших факторів, що можуть впливати на реакцію на застосування конкретного лікарського засобу для лікування цукрового діабету. Ці потенційні фактори визначаються завчасно. Навіть якщо гетерогенність не очікується, досліджують внутрішню узгодженість оціночних розрахункових ефектів лікування у важливих підгрупах.

Що стосується характеристик досліджуваної популяції, то слід врахувати, що відповідна кількість пацієнтів повинна бути залучена з країн ЄС або країн зі способом життя та лікуванням цукрового діабету, подібними до таких в країнах-членах ЄС.

3.4.1. Геріатрична популяція

Щодо людей похилого віку важливо визначити, чи відрізняється фармакокінетична характеристика лікарського засобу у цієї групи пацієнтів від такої у людей молодого віку. Викликає занепокоєння безпека застосування досліджуваного лікарського засобу, особливо виникнення гіпоглікемії, особам похилого та старшого похилого віку. Тому необхідно надати дані для різних старших вікових груп (65–74; 75–84 та 85+ років), щоб оцінити відповідність ефекту лікування та профілю безпеки у цих пацієнтів таким показникам у пацієнтів інших вікових груп, які не є геріатричними. Залежно від отриманих

даних з'являється потреба у проведенні спеціальних досліджень ефективності та безпеки для цієї популяції.

3.4.2. Педіатрична популяція

Поширеність цукрового діабету 2 типу у дітей та підлітків зростає в усьому світі паралельно з поширенням ожиріння в цій групі населення. Через важливі потенційні відмінності між дітьми/підлітками та дорослими в деяких аспектах захворювання (наприклад, більш швидке зниження функції β -клітин) та потенційні проблеми з безпеки (на основі механізму дії досліджуваного лікарського засобу), характерні для педіатричної популяції (наприклад, пубертатний розвиток, ріст, розвиток кісткової тканини, нейрокогнітивний розвиток), загалом рекомендується проводити окремі дослідження в педіатрії для оцінки ефективності та безпеки застосування лікарського засобу. Однак екстраполяція даних щодо ефективності, отриманих у осіб юнацького віку, на підлітків та/або дітей молодшого віку можлива в обмеженому обсязі, якщо це належним чином обґрунтовано та попередньо визначено. Дані з безпеки також можуть бути певною мірою екстрапольовані, але може виникнути потреба у відстеженні довгострокової безпеки після затвердження показань до застосування в педіатрії.

Вік учасників дослідження

Наразі захворюваність та поширеність цукрового діабету 2 типу у дітей віком ≤ 10 років є дуже низькою. Оскільки середній вік розвитку цукрового діабету 2 типу у дітей становить 13-14 років, рекомендується проводити дослідження за участю пацієнтів віком від 10 до 18 років.

Оцінка ефективності

Загалом зміна рівня HbA1c від початкового рівня до 12 тижнів порівняно з контрольним може бути прийнятною як первинна кінцева точка, однак тривалість випробування і кінцева точка завжди повинні бути обґрунтовані типом лікарського засобу (механізмом дії) і метою випробування (див. також розділ 3.2 щодо визначення наукового питання, що становить інтерес). Перед реєстрацією лікарського засобу для дітей очікується завершення фази продовження, яка забезпечить загалом принаймні 12 місяців впливу, якщо тільки не можна обґрунтувати, чому це не потрібно. Вид дослідження (монотерапія або додаткове дослідження) має бути обґрунтований.

Рекомендується, щоб усі пацієнти дотримувалися узгодженого підходу, що включає структуровану дієту та консультації з фізичних вправ протягом усього дослідження.

Вибір часу для проведення досліджень

Час початку досліджень в педіатрії повинен відповідати рекомендаціям керівництва ICH E11. Цукровий діабет 2 типу вважається серйозним захворюванням, однак існують альтернативні методи лікування. Тому, принаймні для лікарських засобів з новим механізмом дії, рекомендується розпочинати дослідження за участю дітей/підлітків лише після отримання достатніх даних щодо безпеки та ефективності досліджень за участю дорослих. Якщо існують значні занепокоєння щодо безпеки (на основі досліджень за участю дорослих) для цього лікарського засобу, не рекомендується розпочинати клінічні дослідження за участю дітей до отримання післяреєстраційного досвіду застосування дорослим.

3.5. Аспекти безпеки

3.5.1. Загальні міркування

Як і для будь-якого іншого лікарського засобу, виникнення широкого спектра побічних реакцій відстежують та документують для нового лікарського засобу. Особливі зусилля повинні бути докладені для виявлення потенційних побічних явищ, які пов'язані з механізмом дії та фармакодинамічними властивостями досліджуваних лікарських засобів. Сюди можна віднести можливий вплив на імунний статус, канцерогенні ефекти та інфекційні або запальні процеси (наприклад панкреатит).

Щодо функції печінки, то особливу увагу слід звертати на підвищену активність печінкових ферментів, що частіше спостерігається при цукровому діабеті 2 типу. Дослідження повинно бути ретельним, щоб диференціювати медикаментозний вплив на функцію печінки та спонтанні коливання активності печінкових ферментів, що виникають при цукровому діабеті.

Додаткові дослідження самі по собі не дають змоги остаточно оцінити справжній профіль безпеки нової сполуки. Фармакодинамічні взаємодії майже завжди відбуваються з іншими цукрознижувальними засобами, також можуть виникати інші ефекти (наприклад фармакокінетична взаємодія, адитивні токсичні ефекти). Тому може бути важко визначити відносний внесок цих змін у спостережуваний ефект. Тому дані про безпеку досліджуваного лікарського засобу в умовах монотерапії є важливими.

3.5.2. Гіпоглікемія

При цукровому діабеті 2 типу епізоди тяжкої гіпоглікемії, пов'язані з тяжкою дисфункцією ЦНС, рідкісні, але можуть викликати особливе занепокоєння у дітей/підлітків та осіб похилого віку. Необхідно застосовувати стандартизоване визначення тяжких та менш тяжких епізодів гіпоглікемії, сформульоване науковими товариствами, яке включає певний рівень глюкози в крові при самоконтролі (див. також розділи 4.6.1 та 7). Гіпоглікемію підтверджують шляхом вимірюванням рівня глюкози в капілярній крові або в

плазмовій крові, коли це можливо. Доцільно впевнитися у якості вимірювань рівня глюкози.

Подається детальний аналіз епізодів гіпоглікемії, зазначених у клінічних дослідженнях (наприклад аналіз, стратифікований за віком пацієнта: ≤ 65 років, 65–74; 75–84 та 85+ років, час виникнення епізодів відносно впливу лікарського засобу, добовий розподіл, а також для кожного епізоду гіпоглікемії: час початку, час після останнього прийому лікарського засобу, час після прийому їжі, ступінь тяжкості, тривалість, результат гіпоглікемії, доза лікування). Крім того, розглядають можливість нічного вимірювання рівня глюкози в крові у разі застосування лікарських засобів, які можуть викликати гіпоглікемію. Рекомендується використання CGM, що надає більш повну інформацію про нічні профілі.

3.5.3. Серцево-судинна безпека

Програма розробки лікарського засобу, що містить усі відповідні клінічні та доклінічні дані, повинна належним чином характеризувати профіль серцево-судинної безпеки, що дає змогу оцінити серцево-судинну безпеку, в заяві на державну реєстрацію лікарського засобу. Це стосується, зокрема, лікарських засобів з новим механізмом дії або лікарських засобів, що належать до класу лікарських засобів, для яких профіль серцево-судинної безпеки ще не встановлений або профіль безпеки яких викликає сумніви, наприклад, у разі негативного впливу на інший фактор ризику серцево-судинних хвороб.

Вимоги до оцінки та кількісного визначення серцево-судинного ризику під час реєстрації лікарських засобів додатково викладені в аналітичному документі CHMP щодо оцінки профілю серцево-судинної безпеки лікарських засобів (ЕМА/CHMP/50549/2015) [24].

3.5.4. Імуногенність

Якщо новою речовиною є білок, розглядають питання утворення антитіл до лікарських засобів, зокрема частоту виникнення та титри антитіл з часом. Щодо загальних аспектів оцінки імуногенності див. «Керівництво з оцінки імуногенності терапевтичних білків» (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006/Rev.1) [26].

4. Розробка та реєстрація препаратів інсуліну для лікування цукрового діабету 1 та 2 типу

4.1. Особливі міркування

Цей розділ містить рекомендації щодо нових препаратів інсуліну. У разі біоподібних інсулінів використовують загальні керівництва стосовно подібних біологічних лікарських засобів, зокрема до «Керівництва з доклінічної та клінічної розробки подібних біологічних лікарських засобів, що містять рекомбінантний людський інсулін та аналоги інсуліну» (CHMP/32775/2005, Rev.1) [10].

Препарати інсуліну відрізняються головним чином своїми кінетичними/фармакодинамічними профілями. Зазвичай їх поділяють на лікарські засоби швидкої, короткої, проміжної та тривалої дії і застосовують окремо або у вигляді окремих сумішей чи попередньо змішаних препаратів інсуліну швидкої/короткої дії та інсуліну проміжної/тривалої дії у різних пропорціях. Така ж класифікація застосовується для аналогів інсуліну, які відрізняються від лікарських засобів людського інсуліну заміною амінокислот або іншими хімічними змінами, наприклад, додаванням ланцюга жирних кислот у молекулу інсуліну.

Для нових інсулінів (зокрема аналогів інсуліну) важливими є дані про довгострокову (щонайменше 12 місяців) ефективність і безпеку. Для попередньо змішаних комбінацій інсулінів, які вже мають державну реєстрацію, основою досьє є фармакокінетичні/фармакодинамічні дані, що порівнюють попередньо

змішані інсуліни з окремими компонентами. Якщо дані з безпеки вільної комбінації відсутні або недостатні, для оцінки безпеки потрібні клінічні дані щодо фіксованої комбінації (наприклад, дані за 3 місяці).

4.2. Відбір пацієнтів

4.2.1. Досліджувана популяція та відбір пацієнтів

Загальні міркування, що стосуються інших лікарських засобів для лікування цукрового діабету (див. розділ 3.1), застосовуються і до препаратів інсуліну. Пацієнти із цукровим діабетом 1-го та 2-го типу також мають бути включені у дослідження, особливо з огляду на те, що рекомендації стосовно дозування та ризик гіпоглікемії у них можуть відрізнятися. Рандомізація, зокрема, призводить до збалансування більшості факторів у досліджуваних групах, але стратифікована рандомізація вважається корисною, наприклад, щодо типів попередніх схем прийому інсуліну. Враховують особливості конкретних популяцій (див. розділ 3.4).

4.3. Оцінка ефективності

4.3.1. Критерії ефективності / цілі лікування / методи оцінки ефективності

Методи контролю глікемії, описані в розділі, присвяченому іншим лікарським засобам для лікування цукрового діабету, застосовують і до препаратів інсуліну (див. також розділ 3.2 щодо визначення питання, яке становить інтерес).

Однак швидкі зміни рівня глюкози в плазмі, які відбуваються, вимагають деяких особливих міркувань:

- як вторинні кінцеві точки слід вимірювати і рівень глюкози натще, і постпрандіальний рівень глюкози в крові;
- додатково до оцінки загального контролю рівня глюкози в крові за показником HbA1c потрібно проводити щонайменше 7-разові вимірювання рівня глюкози в капілярній крові (до і після кожного прийому їжі, перед сном і, можливо, вночі), особливо у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. CGM часто показує більш значущі результати і, якщо це можливо, йому надається перевага;
- зменшення амплітуди між постпрандіальними рівнями гіперглікемії та рівнями глюкози в крові натще є бажаним, але не буде сприйматися як твердження про перевагу нового інсуліну порівняно з відомим інсуліном, якщо воно не супроводжується відповідним покращенням контролю рівня глюкози в крові (виміряного за допомогою HbA1c), часу перебування в межах діапазону гіпоглікемії або інших клінічно значущих результатів.

Збільшення маси тіла є частим явищем у пацієнтів із цукровим діабетом, які намагаються впровадити інтенсивну інсулінотерапію. Динаміка маси тіла також буде врахована в загальній оцінці ефективності та безпеки.

Рекомендується використовувати результати лікування цукрового діабету, отримані від пацієнтів, оскільки це може виявити важливу інформацію про те, як лікування впливає на якість життя. Крім того, така інформація допоможе порівняти спостережувані результати з показниками, отриманими під час безперервного моніторингу рівня глюкози, такі як варіабельність рівня глюкози, коливання рівня глюкози та час, проведений у межах нормального діапазону.

4.4. Дизайн дослідження

4.4.1. Фармакокінетика

Надають вичерпні фармакокінетичні дані, включаючи максимальну концентрацію інсуліну, час досягнення максимальної концентрації, площу під

кривою «інсулін-час» та період напіввиведення. Окрім кінетичних досліджень за участю здорових добровольців, проводять дослідження за участю пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу, дорослих та дітей (стратифікованих за віком), а також у різних ситуаціях, пов'язаних з ФК варіабельністю: доза інсуліну, місце ін'єкції та товщина жирового прошарку сприяють досить значній варіабельності ФК параметрів, що спостерігається при застосуванні інсуліну. Вік і такі стани, як порушення функції нирок або печінки, також можуть впливати на ФК варіабельність, особливо при застосуванні лікарських засобів тривалої дії. Слід також проводити дослідження ФК у всіх типів пацієнтів, для яких призначено лікування. Популяційний підхід до визначення ФК та моделювання ФК/ФД можуть бути додатковими інструментами для досягнення цієї мети.

Рекомендується дослідити ФК стійкого стану (профілі співвідношення «концентрація-час» при багаторазовому застосуванні), особливо для препаратів інсуліну тривалої дії.

Також показують, що фармакокінетичні властивості залишаються незмінними при застосуванні інсуліну в сумішах. Крім того, при вивченні сумішей слід досліджувати як свіжі суміші, так і суміші, приготовлені за кілька годин до введення, для імітації справжнього застосування.

Аналоги інсуліну зазвичай розробляються з урахуванням їхніх нових фармакокінетичних властивостей. Однак відмінності в параметрах ФК/ФД активності не можуть бути використані для того, щоб стверджувати про перевагу над лікарським засобом порівняння, якщо ці відмінності не призводять до покращення показника HbA1c або інших статистично значущих і клінічно значущих переваг, наприклад, щодо маси тіла або гіпоглікемії.

4.4.2. Фармакодинаміка

Фармакодинамічні дані у чутливих до інсуліну пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу мають першочергове значення для порівняння препаратів

інсуліну, включаючи їх застосування у складі сумішей. Клемп-тест є найкращим методом оцінки тривалості дії інсулінів.

4.4.3. Терапевтичні пошукові дослідження

Щоб зменшити варіабельність, перехресні дослідження можуть бути кращими для порівняння рівнів глюкози та інсулінових профілів різних препаратів інсуліну, а також частоти і швидкості настання гіпоглікемії. Тривалість дослідження повинна становити щонайменше 4 тижні з кожним препаратом інсуліну для перехресних досліджень і, як правило, до 3 місяців для досліджень у паралельних групах. Перехресне дослідження не рекомендується для довготривалих досліджень через очікувані ефекти перенесення внаслідок покращення метаболічного контролю. У короткострокових дослідженнях бажаною основною кінцевою точкою є 24-годинний рівень глюкози в крові.

4.4.4. Терапевтичні підтверджувальні дослідження

Загальні міркування щодо дизайну підтверджувальних досліджень, описані в розділі 3.3.4, застосовні і в даному випадку. Однак використовувати плацебо для пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом зазвичай неетично. Тому в дослідження як лікарський засіб порівняння переважно включають препарат інсуліну з фармакологічним профілем, подібним до такого у досліджуваному лікарському засобі.

Для пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу застосовується підготовчий етап для оцінки змін рівнів глюкози в крові та кількості епізодів гіпоглікемії на початковому рівні. Він повинен бути достатньої тривалості, щоб забезпечити стабілізацію контролю глікемії.

Терапевтичні підтверджувальні дослідження повинні оцінити безпеку та ефективність застосування препарату інсуліну при цукровому діабеті 1 та 2 типу. Пацієнтів слід лікувати до досягнення ними цільового рівня глікемії, зважаючи

на обмеження побічних реакцій, зокрема гіпоглікемії. Порівняльна фаза зазвичай триває 6 місяців. Для нових аналогів інсуліну також повинні бути доступні дані подальшого спостереження, що охоплюють період щонайменше 12 місяців.

Для попередньо змішаних комбінацій препаратів інсуліну, які вже мають індивідуальну ліцензію, зазвичай доцільно проводити контрольовані дослідження меншої тривалості (щонайменше 3 місяці), які є необхідними для оцінки безпеки у разі, коли дані з безпеки вільної комбінації відсутні або недостатні (див. розділ 4.1).

Ефективність та безпеку переведення пацієнтів з одного лікарського засобу інсуліну на інший також слід розглянути, наприклад, шляхом аналізу підгруп на основі терапії, що проводилася до початку дослідження.

4.5. Дослідження в особливих популяціях

4.5.1. Геріатрична популяція

У терапевтичні підтверджувальні дослідження включають достатню кількість пацієнтів похилого та старшого похилого віку (65–74; 75–84 та 85+ років). Особлива увагу приділяють виникненню гіпоглікемії та оптимальному титруванню дози у цих пацієнтів.

4.5.2. Педіатрична популяція

Оскільки цукровий діабет 1 типу переважно розвивається у дітей, підлітків та осіб молодшого віку, клінічні дослідження лікарських засобів інсуліну зазвичай потрібні для педіатричної популяції, якщо немає інших обґрунтувань. Особлива увага приділяється виникненню гіпоглікемії та оптимальному титруванню дози. Однак, як описано для інших лікарських засобів (див. розділ 3.4.2), дослідження в педіатрії із застосуванням нового інсуліну бажано проводити тоді, коли є достатня кількість даних щодо безпеки такого

застосування дорослим. Якщо доведено ефективність та безпеку застосування нового інсуліну для дорослих, які хворіють на цукровий діабет 2 типу, та для дітей, які хворіють на цукровий діабет 1 типу, додаткові дані для педіатричних пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет 2 типу, можуть бути не потрібні (тобто можлива екстраполяція).

Педіатричні пацієнти повинні бути стратифіковані за віковими групами: < 1 року, від 1 до < 6 років, від 6 до < 12 років, від 12 до < 18 років.

Рекомендованою первинною кінцевою точкою ефективності є рівень HbA1c. Варіабельність глікемії, час у діапазоні та епізоди гіпоглікемії є важливими вторинними кінцевими точками (див. розділ 4.3), які документують, бажано, за допомогою CGM.

4.6. Аспекти безпеки

4.6.1. Гіпоглікемія

Гіпоглікемія є найбільшою перешкодою для жорсткого контролю рівня глюкози і значно частіше спостерігається у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, ніж у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. У всіх клінічних дослідженнях визначається частота і рівень як звичайної, так і тяжкої гіпоглікемії. Визнано, що порогові значення рівнів глікемії для реакції на гіпоглікемію є різними у осіб із цукровим діабетом, а також у однієї і тієї ж особи із цукровим діабетом, що залежить від рівня HbA1c та досвіду гіпоглікемії.

Однак у контексті розробки лікарських засобів важливо визначити та зафіксувати рівень гіпоглікемії, якого слід уникати через його безпосередню та довгострокову небезпеку для людини (див. розділ 7).

Для оцінки варіабельності рівня глюкози та нічної гіпоглікемії рекомендується використання пристроїв CGM. Суттєве зменшення задокументованих епізодів гіпоглікемії, особливо тяжких, якщо їх вивчати у належним чином контрольованих дослідженнях, може підтвердити перевагу

досліджуваного лікарського засобу над інсуліном, який застосовують порівняно з лікарським засобом порівняння, за умови, що менша частота гіпоглікемії не пов'язана з підвищенням рівня HbA1c при застосуванні досліджуваного лікарського засобу.

4.6.2. Місцеві реакції / токсичність

Рекомендується ретельно контролювати біль у місці ін'єкції та будь-які місцеві реакції, особливо у пацієнтів, які перебувають на довготривалому лікуванні.

4.6.3. Імуногенність препарату / афінність

Імуногенність нових препаратів інсуліну рекомендується оцінювати шляхом визначення частоти та титрів антитіл з часом та порівнювати з тими, що спостерігаються в уже відомих препаратів інсуліну. Щодо загальних аспектів оцінки імуногенності використовують документ «Керівництво з оцінки імуногенності терапевтичних білків» [EMA/CHMP/BMWP/14327/2006/Rev.1] [26].

Для аналогів інсуліну повинні бути доступні порівняльні дані з людським інсуліном щодо зв'язування рецептора інсуліну та рецептора IGF-1 (афінність та швидкість дисоціації), аутофосфорилування рецепторів, фосфорилування сигнальних елементів та стимуляції мітогенезу (питання, які слід враховувати при неклінічній оцінці канцерогенного потенціалу аналогів людського інсуліну [CPMP/SWP/372/01] [22]).

У разі вищої афінності до рецептора IGF-1 аналогів інсуліну порівняно з людським інсуліном рекомендується робити знімки очного дна під час довготривалих досліджень для виявлення можливих побічних явищ з боку сітківки.

4.6.4. Інсуліни високої концентрації та фіксовані комбіновані препарати інсуліну

Для інсулінів високої концентрації (вище загальноєвропейського стандарту концентрації 100 од/мл) та фіксованих комбінацій інсуліну з іншими неінсуліновими ін'єкційними лікарськими засобами для лікування цукрового діабету враховують занепокоєння щодо можливих лікарських помилок [25].

Інсуліни високої концентрації або фіксовані комбіновані препарати інсуліну бажано випускати лише у попередньо наповнених шприц-ручках. Попередньо наповнена інсулінова шприц-ручка має автоматично підлаштовуватися під концентрацію і не вимагати перерахунку дози при переході від стандартної концентрації (100 ОД/мл) до більш високої концентрації або фіксованої комбінації інсулінів в межах одного й того ж самого лікарського засобу.

Для лікарських засобів, де інсулін комбінується з іншими ін'єкційними лікарськими засобами для лікування цукрового діабету, в попередньо наповненій шприц-ручці кількість «кроків дози» вважають еквівалентною кількості одиниць інсуліну, що вводиться, тобто у вікні лічильника дози на шприц-ручці відображатиметься кількість кроків дози, яка буде дорівнювати кількості одиниць інсуліну.

4.6.5. Діти

Варіабельність глікемії та схильність до гіпоглікемії у дітей вища, ніж у дорослих, а також відрізняється в різних вікових групах дітей. Це пов'язано з підвищеною чутливістю до інсуліну в дітей молодшого віку порівняно з дітьми старшого віку та підлітками, що значною мірою пояснюється «фізіологічною» інсулінорезистентністю, яка розвивається в період статевого дозрівання. Крім того, у дітей, порівняно з дорослими, зменшення кількості β -клітин відбувається швидше, а спосіб життя є більш непередбачуваним (фізична активність і

споживання їжі) і гіперглікемія може бути пов'язана з різним відсотком втрати β -клітин. Часті епізоди гіпоглікемії та гіперглікемії можуть погіршити когнітивний розвиток, тому їх необхідно уникати. Імуногенність (антиінсулінова відповідь) у дітей вища, ніж у дорослих, і завжди повинна оцінюватися, переважно протягом одного року, включно з частотою появи антитіл та їх титрами.

5. Неінсулінові лікарські засоби для лікування цукрового діабету 1 типу

Для лікування цукрового діабету 1 типу завжди потрібна інсулінотерапія. Однак досягненню глікемічних цілей може перешкоджати ризик тяжкої гіпоглікемії. Тому пацієнти із цукровим діабетом 1 типу отримують користь від нових методів лікування, які, додатково до інсуліну, покращують контроль глікемії та/або знижують ризик гіпоглікемії.

Для підтвердження таких переваг дослідження III фази повинні бути плацебо-контрольованими, а також рекомендується початкова фаза випробування для оптимізації інсулінотерапії. Бажаною первинною кінцевою точкою ефективності є зміна рівня HbA1c порівняно з початковим рівнем приблизно через 26 тижнів подвійно сліпого дослідження (див. також розділ 3.2 щодо визначення наукового питання, яке цікавить). Щоб продемонструвати стійкість ефекту, слід провести 6-місячну фазу продовження. Дози інсуліну повинні регулюватися під час дослідження. Також слід продемонструвати, що зниження HbA1c не відбувається за рахунок неприйнятно підвищеного ризику гіпоглікемії.

Крім того, якщо первинною кінцевою точкою є тестування не меншої ефективності HbA1c порівняно з плацебо на фоні вільно титрованого інсуліну, то вторинною кінцевою точкою має бути частота та/або рівень гіпоглікемії.

Визначення комбінованої кінцевої точки, що включає зниження HbA1c і ризик гіпоглікемії (наприклад, HbA1c < 7 % без задокументованої симптоматичної гіпоглікемії або HbA1c < 7 % без нічної або тяжкої гіпоглікемії)

може бути включено як вторинну кінцеву точку. Додаткові вторинні кінцеві точки розглядають, якщо це науково обґрунтовано (наприклад, час у діапазоні, вимірний за допомогою CGM).

Зменшення потреби в інсуліні саме по собі не вважається релевантною кінцевою точкою. Необхідно довести, що це супроводжується клінічно значущими змінами, такими як зниження частоти гіпоглікемії або зниження набору маси тіла; однак останнє може бути менш значущим для пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу, якщо вони мають низьку масу тіла і низький рівень інсулінорезистентності. Крім того, зменшення дози інсуліну у пацієнтів з інсуліновою недостатністю може підвищити ризик розвитку кетоацидозу. Тому під час досліджень потрібно уважно стежити за ризиком розвитку діабетичного кетоацидозу та вживати заходів щодо його зниження.

6. Інші потенційні претензії

6.1. Відтермінування початку / профілактика цукрового діабету 1 типу

У разі наявності підвищеного ризику розвитку цукрового діабету 1 типу метою фармакологічних втручань є уповільнення прогресування захворювання у пацієнтів, які вже мають ознаки аутоімунних реакцій на β -клітини (вторинна профілактика), або запобігання захворюванню у пацієнтів, які ще не мають аутоантитіл до β -клітин (первинна профілактика) (див. розділ 7 «Визначення стадій діабету 1 типу за класифікацією ADA»).

У дослідження фармакологічних втручань, спрямованих на відтермінування розвитку цукрового діабету 1 типу або запобігання його виникненню, бажано залучати пацієнтів, які мають високий ризик розвитку захворювання. До початку дослідження обґрунтовують вибір антитіл та інших критеріїв; зокрема, позитивна прогностична цінність таких антитіл щодо розвитку цукрового діабету 1 типу має бути достатньо документально підтверджена. Дослідження показують, що ризик розвитку цукрового діабету 1

типу протягом наступних 5–10 років є найвищим у пацієнтів з множинними аутоантитілами. Подальша стратифікація ризику в осіб з позитивними аутоантитілами може бути здійснена за допомогою показників толерантності до глюкози або функції β -клітин.

Клінічні дослідження мають бути рандомізованими, бажано подвійно сліпими та плацебо-контрольованими. Первинною кінцевою точкою ефективності є сукупна частота виникнення цукрового діабету. Розвиток або підвищення рівня аутоантитіл, специфічних для β -клітин, – залежно від стану аутоімунітету проти β -клітин на початковому етапі – застосовують як біомаркери захворювання або прогресування захворювання для отримання додаткових доказів ефективності. Такі спостереження, як реверсія дисглікемії, покращення толерантності до глюкози або збереження функції β -клітин, також можуть підтвердити ефективність. Генотипування може мати важливе значення для успіху лікування.

Для педіатричної популяції пропонують ступеневий підхід, тобто початок досліджень у молодших вікових групах після того, як будуть отримані дані щодо ефективності та особливо релевантні дані щодо безпеки для старших пацієнтів (наприклад, 12 – < 18 років, 6 – < 12 років; 1 – < 6 років). У віковій групі до одного року слід виключити моногенні форми цукрового діабету.

Не у всіх пацієнтів із стадією 1 або стадією 2 цукрового діабету 1 типу з часом розвинеться клінічна стадія захворювання 3, а якщо і розвинеться, то це може зайняти багато років. Оскільки лікування, ймовірно, буде надаватися всім пацієнтам групи ризику, зокрема тим, у кого хвороба ніколи не розвинеться, профіль безпеки профілактичного заходу повинен бути досить сприятливим, щоб бути прийнятним. Клінічна значущість, тобто розмір і тривалість будь-якого спостережуваного ефекту, має бути ретельно збалансована з ризиками втручання.

Якщо до складу терапевтичного втручання входять імунодепресанти, потрібно ретельно дослідити їхній вплив на загальну імунну відповідь. Кінцеві точки для оцінки безпеки залежать від відомого або передбачуваного механізму

дії лікарського засобу та результатів доклінічних і клінічних досліджень. Вони можуть включати, зокрема, проліферацію Т-клітин у відповідь на звичайні антигени, підкласи імуноглобулінів і титри антитіл у відповідь на первинні антигени та реакції відповіді. Зважаючи на досвід застосування імуносупресивних засобів, серйозні побічні реакції можуть проявлятися на пізніх стадіях і включати небезпечні для життя інфекції та злоякісні новоутворення. Тому спостереження за безпекою може бути досить тривалим. Довготривала імуносупресивна терапія може бути прийнятною лише у разі виняткової ефективності.

6.2. Збереження функції β -клітин у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу

Пацієнти із цукровим діабетом 1 типу зі збереженим ендогенним резервом інсуліну можуть отримати користь від лікування, спрямованого на збереження секреторної здатності інсуліну. Однак будь-яке фармакологічне втручання має бути розпочато якомога раніше після маніфестації захворювання, щоб продемонструвати значну користь. Послаблення зниження функції β -клітин може покращити контроль глікемії та зменшити ризик гіпоглікемії, принаймні на певний час. Якщо ефект буде глибоким і стійким, можна очікувати зменшення або відтермінування розвитку діабетичних ускладнень.

Клінічні дослідження, спрямовані на збереження функції β -клітин у пацієнтів з діагнозом цукрового діабету 1 типу (стадія 3 (див. визначення в розділі 7)), повинні бути рандомізованими, подвійно сліпими та плацебо-контрольованими і включати пацієнтів з документально підтвердженою залишковою функцією β -клітин. Бажано, щоб первинний результат складався з первинних комбінованих кінцевих точок, включаючи:

1. Зміну порівняно з вихідним рівнем С-пептиду (наприклад, AUC С-пептиду) або, якщо наявні відповідні обґрунтування, відсоток пацієнтів, у яких рівень С-пептиду підвищується вище клінічно значущого порога після фізіологічного стимулу (наприклад рідкої змішаної їжі) в стандартних умовах,

2. HbA1c, частоту гіпоглікемічних епізодів, особливо тяжких випадків.

Відсоток пацієнтів з відповідним зниженням або відсутністю потреби в інсуліні може становити інтерес. Однак будь-яке статистично значуще зниження загальної дози інсуліну повинно бути обґрунтоване з точки зору клінічної значущості.

Будь-яку з цих кінцевих точок, що не включена як первинна комбінована кінцева точка, оцінюють як важливу вторинну кінцеву точку. Інші вторинні кінцеві точки включають концентрацію глюкози в крові натще та постпрандіально, 24-годинні профілі глюкози за допомогою безперервного моніторингу глюкози (CGM) та загальну добову потребу в інсуліні. Слід реєструвати виникнення кетоацидозу. Первинна кінцева точка може бути виміряна через 1 рік, але стійкий ефект від лікування, ймовірно, потрібно буде продемонструвати протягом щонайменше 2 років після початку лікування. Важливо вибрати відповідні та високочутливі аналізи для надійного вимірювання С-пептиду. Також у педіатричній популяції рекомендується застосовувати ступінчастий підхід (див. розділ 6.1). Клінічна значущість, тобто розмір і тривалість будь-якого спостережуваного ефекту, оцінюють з урахуванням можливих ризиків, пов'язаних із втручанням. Щодо застосування імунодепресантів або імуномодуляторів див. розділ 6.1.

6.3. Відтермінування початку / профілактика цукрового діабету 2 типу

Порушення рівня глюкози натще (IFG), порушення толерантності до глюкози (IGT), гестаційний цукровий діабет в анамнезі, наявність родичів першого ступеня спорідненості з цукровим діабетом 2 типу, ожиріння та/або малорухливий спосіб життя є важливими відомими факторами ризику розвитку цукрового діабету 2 типу. Крім того, ризик судинних ускладнень підвищений в пацієнтів з IGT та/або IFG. З іншого боку, на сьогодні не існує переконливих доказів того, що зниження рівня глюкози натще або постпрандіальної глюкози у пацієнтів з IGT та/або IFG знижує мікросудинний або макросудинний ризик.

Заходи щодо зміни способу життя чітко рекомендовані як терапія першої лінії для покращення глікемії в пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу. Однак додаткова терапія лікарськими засобами може бути корисною для пацієнтів з особливо високим ризиком розвитку цукрового діабету, наприклад, з погіршенням глікемії, серцево-судинними захворюваннями або неалкогольною жирною хворобою печінки, коли заходи щодо зміни способу життя виявилися неефективними.

Підтверджувальні дослідження, що мають на меті продемонструвати користь фармакотерапії для відтермінування початку цукрового діабету 2 типу та його профілактики, враховують наступні аспекти.

Досліджувана популяція складається із пацієнтів, які належать до групи високого ризику розвитку цукрового діабету 2 типу і недостатньо реагують на інтенсивні втручання щодо зміни способу життя. Визначення та критерії ризику мають бути визначені заздалегідь з використанням загальноприйнятих інструментів оцінки ризику розвитку цукрового діабету. Тип і здійснення відповідних заходів щодо зміни способу життя мають бути добре задокументовані, а відповідь (відсутність відповіді) – заздалегідь визначена. Групи лікування мають бути збалансовані за факторами ризику (такими як IFG, IGT, гіпертензія, гіперхолестеринемія і куріння), що, як відомо або припускається, зумовлюють різну величину ризику прогресування цукрового діабету 2 типу, а також за супутньою терапією.

Дослідження мають бути рандомізованими, подвійно сліпими та плацебо-контрольованими. Крім того, протягом усього дослідження всі пацієнти повинні дотримуватися відповідного способу життя (наприклад, дієти і фізичних вправ). Етап лікування може змінюватися залежно від механізму дії лікарського засобу і від того, передбачається короткострокове чи довгострокове лікування.

Кумулятивна захворюваність на цукровий діабет або час до встановлення діагнозу цукрового діабету відповідно до прийнятих діагностичних критеріїв вважаються відповідними первинними кінцевими точками. Якщо досліджуються цукрознижувальні засоби, перед оцінкою ефективності слід провести фазу

вимивання відповідної тривалості (щонайменше 3 місяці), щоб виключити ефект приховування цукрового діабету. Спостережуваний ефект має бути статистично значущим, а також клінічно значущим. Відтермінування початку цукрового діабету може бути важливим, але наразі незрозуміло, скільки часу потрібно для того, щоб зменшити кількість мікросудинних або макросудинних ускладнень, що є справжньою метою фармакологічного втручання для осіб, які перебувають у групі ризику, але не хворіють на цукровий діабет. У цьому контексті слід також визнати, що IFG/IGT і цукровий діабет 2 типу є різними стадіями одного і того ж захворювання і що лікування пацієнтів із такими проблемами можна розглядати як початок лікування на більш ранній стадії захворювання, а не як профілактику захворювання. Якщо досліджуваний лікарський засіб призначений для тривалого лікування (наприклад, «раннє лікування» цукрознижувальними засобами), первинна кінцева точка повинна бути підкріплена додатковими даними, що демонструють користь щодо мікросудинних та/або макросудинних ускладнень, доти, доки це питання не буде з'ясовано більш детально. Також слід контролювати серцево-судинні фактори ризику, такі як артеріальний тиск і рівень ліпідів у сироватці крові. Оцінка маркерів / тестів функції / зниження β -клітин може бути включена для подальшої підтримки профілактичного характеру будь-якого спостережуваного ефекту.

Що стосується безпеки, то тут застосовуються ті ж міркування, що і для профілактики цукрового діабету 1 типу. Не всі пацієнти, які входять до групи ризику щодо розвитку цукрового діабету 2 типу, зрештою захворіють на цю хворобу. Ці пацієнти отримуватимуть лікування без очікуваної користі. Тому профіль безпеки профілактичного заходу повинен бути досить сприятливим, щоб бути прийнятним. Клінічна значущість будь-якого спостережуваного ефекту має бути розглянута і ретельно зважена з урахуванням ризиків втручання.

Щодо оцінки ефективності див. також розділ 3.2 про визначення наукового питання, що становить інтерес.

7. Визначення

7.1. Цукровий діабет

На сьогодні цукровий **діабет** визначається (WHO/ADA) як симптоми цукрового діабету плюс:

- випадкова концентрація глюкози в плазмі $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл)

чи

- глюкоза плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл), голодування визначається як відсутність споживання калорій принаймні 8 годин,

чи

- концентрація глюкози в плазмі через 2 години після прийому 75 г безводної глюкози в пероральному тесті на толерантність до глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) (педіатрична доза ОГТТ 1,75 г/кг до максимальної дози 75 г глюкози),

чи

- HbA1c $\geq 6,5$ % (48 ммоль/моль) (тест слід проводити в лабораторії з використанням методу, який сертифікований NGSP та стандартизований для аналізу DCCT, рекомендація ADA)).

Порушення толерантності до глюкози (IGT):

- Концентрація глюкози в плазмі натще $< 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл)

та

• 2-годинна концентрація глюкози в плазмі $\geq 7,8$ та $< 11,1$ ммоль/л (140 та 200 мг/дл)

Порушення рівня глюкози натще (IFG):

- Глюкоза плазми натще від 6,1 до 6,9 ммоль/л (110–125 мг/дл)

та (якщо вимірюється)

- 2-годинна концентрація глюкози в плазмі $< 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл).

За відсутності симптомів цукровий діабет / порушення толерантності до глюкози або порушення рівня глюкози натще не можна діагностувати на підставі одного вимірювання рівня глюкози, а потрібно підтвердити.

Стадії цукрового діабету 1 типу (ADA 2023)

Стадія 1: наявність аутоантитіл, відсутність IGT або IFG.

Стадія 2: наявність аутоантитіл, IFG та/або IGT.

Стадія 3: аутоантитіла можуть бути відсутніми. Діагноз цукрового діабету за стандартними критеріями.

7.2. Гіпоглікемія

Гіпоглікемія

Визначення гіпоглікемії в окремих протоколах і протоколах, що входять до програми розробки, мають бути стандартизовані. Одним із рекомендованих підходів до такої стандартизації є використання класифікації, опублікованої Міжнародною групою з вивчення гіпоглікемії (Diabetes Care (Лікування діабету) 2017, 155-157 та Pediatr Diabetes (Дитячий діабет) 2022, 1322–1340):

• Тяжка гіпоглікемія:

Випадок, що вимагає допомоги іншої людини для швидкого введення вуглеводів, глюкагону або проведення інших реанімаційних заходів. Ці епізоди можуть бути пов'язані з нейроглікопенією, достатньою для того, щоб викликати судому або кому. Вимірювання рівня глюкози в плазмі може бути недоступним під час такого випадку, але неврологічне одужання, пов'язане з відновленням рівня глюкози в плазмі до норми, вважається достатнім доказом того, що цей випадок був спричинений низькою концентрацією глюкози в плазмі.

• Клінічно значуща гіпоглікемія:

Рівень глюкози менше 3,0 ммоль/л (54 мг/дл) із типовими симптомами гіпоглікемії або без них вважається достатньо низьким, щоб вказувати на серйозну, клінічно значущу гіпоглікемію.

• Значення попередження розвитку гіпоглікемії:

Рівень глюкози менше 3,9 ммоль/л (70 мг/дл). У клінічних дослідженнях цей показник не обов'язково повинен вказуватися в рутинному порядку, хоча це залежить від мети дослідження. Слід зазначити, що глікемічні порогові значення реакції на гіпоглікемію варіюють, і тому симптоми гіпоглікемії можуть виникати при більш високих рівнях глікемії, зокрема у пацієнтів з недостатнім контролем глікемії. Тому можна розглянути використання інших додаткових порогових значень глікемії та фіксування симптомів, що вказують на симптоми гіпоглікемії.

ДОДАТОК А
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські засоби».
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. — Лікарські засоби. Належна клінічна практика / В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. — Київ, МОЗ України, 2009.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.16:2025 — Лікарські засоби. Загальні міркування щодо проведення клінічних досліджень [ICH E8 (R1)]/М. Бабенко, М. Лобас, О. Семенченко та ін. — Київ, МОЗ України, 2025.
5. ДСТУ 1.5-2015. — Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. — Київ, Держспоживстандарт України, 2003.
6. ДСТУ 1.7-2015. — Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів — Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
7. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus», — 1 January 2024 (Керівництво щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування та профілактики цукрового діабету, — 1 січня 2024).

8. EMEA/P24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» [Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005].
9. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) [Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів, призначених для споживання людьми (Офіційний журнал посилання 311, 28.11.2001)].
10. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev. 1 «Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues, 2015» [Керівництво щодо доклінічного та клінічного досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять рекомбінантний людський інсулін та аналоги інсуліну, 2015].
11. EMA/CHMP/ICH/544570/1998 (ICH E8[R1]) «Guideline on general considerations for clinical studies», Step 5, 2022 [Керівництво щодо загальних міркувань стосовно клінічних досліджень, 2022].
12. CPMP/ICH/379/95 (ICH E7) «Studies in Support of Special Populations: Geriatrics», Step 5, 1994 [Дослідження на підтримку особливих груп населення: геріатрія, крок 5, 1994].
13. EMA/CHMP/ICH/604661/2009 (ICH E7 Q&A) «Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Questions and Answers, Step 5, 2010 [Дослідження на підтримку особливих груп населення: геріатрія — запитання та відповіді, крок 5, 2010].
14. CPMP/ICH/378/95 (ICH E4) «Note for Guidance on Dose Response Information to Support Drug Registration», Step 5, 1994 [Примітки до керівництва щодо інформації про відповідь на дозу для підтримки реєстрації лікарського засобу, крок 5, 1994]

15. CPMP/ICH/363/96 (ICH E9) «Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials», Step 5, 1998 [Примітки до Вказівок щодо статистичних принципів клінічних випробувань, крок 5, 1998].
16. EMA/CHMP/ICH/436221/2017 (ICH E9[R1]) «Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials», Step 5, 2020 [Додаток щодо оцінок та аналізу чутливості в клінічних випробуваннях до керівництва щодо статистичних принципів клінічних випробувань, крок 5, 2020].
17. CPMP/ICH/375/95 (ICH E1) «Note for Guidance on Population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety», Step 5, 1995 [Примітки до керівництва щодо впливу на населення: ступінь впливу на населення для оцінки клінічної безпеки, крок 5, 1995].
18. CPMP/ICH/289/95 (ICH E5) «Note for guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data», Step 5, 1998 [Примітки до керівництва щодо етнічних факторів у прийнятності іноземних клінічних даних, крок 5, 1998].
19. CPMP/ICH/5746/03 (ICH E5[R1]) «Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data», Step 5, Questions and Answers, 2006 [Примітки до керівництва щодо етнічних факторів у прийнятності іноземних клінічних даних, крок 5, запитання та відповіді, 2006].
20. EMA/CPMP/ICH/2711/1999 (ICH E11[R1]) «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population», Step 5, 2018 [Керівництво щодо клінічних досліджень лікарських засобів у педіатричній популяції, крок 5, Редакція 1 (додаток), 2018].
21. CPMP/SWP/2600/01 Final «Points to consider on the need for assessment of reproductive toxicity of human insulin analogues», 2002 [Моменти, які слід враховувати щодо необхідності оцінки репродуктивної токсичності аналогів людського інсуліну, 2002].

22. CPMP/SWP/372/01 «Points to consider on the non-clinical assessment of the carcinogenic potential of human insulin analogues», 2001 [Питання, які слід враховувати при неклінічній оцінці канцерогенного потенціалу аналогів людського інсуліну, 2001].
23. EMEA/CHMP/SWP/169215/2005 «Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for paediatric indications», 2008 [Керівництво щодо необхідності доклінічного тестування лікарських засобів для педіатричних показань на ювенільних тваринах, 2008].
24. EMA/CHMP/50549/2015 «Reflection Paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products», 2016 [Аналітична записка щодо оцінки профілю серцево-судинної безпеки лікарських засобів, 2016].
25. EMA/686009/2014 «Risk minimisation strategy for high-strength and fixedcombination insulin products. Addendum to the good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors», 2015 [Стратегія мінімізації ризиків для препаратів інсуліну високої концентрації та фіксованої комбінації. Додаток до посібника з належної практики щодо мінімізації ризиків та запобігання помилкам у лікуванні, 2015].
26. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006/Rev.1 «Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins», 2008 [Керівництво з оцінки імуногенності терапевтичних білків], 2008.

Ключові слова: цукровий діабет, оцінка лікарських засобів, клінічний розвиток, лікування, профілактика, цукрознижувальні засоби, інсулін, підтверджувальні дослідження.