

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035423**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.11

(51) Int. Cl. **A61K 38/26** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) Номер заявки
201791611

(22) Дата подачи заявки
2016.01.15

(54) ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ПОМОЩЬЮ ЛИКСИСЕНАТИДА

(31) 15151488.2

(32) 2015.01.16

(33) EP

(43) 2017.11.30

(86) PCT/EP2016/050804

(87) WO 2016/113404 2016.07.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД
ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Бергманн Карин (DE), Энселен-Мери
Аньес, Жан Кристелль (FR)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) SHEHADEH NAIM ET AL.: "Can GLP-1 preparations be used in children and adolescents with diabetes mellitus?", PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY REVIEWS, vol. 11, no. 3, March 2014 (2014-03), pages 324-327, XP008176667, ISSN: 1565-4753 page 326, column 2, paragraph 4

RAMAN VANDANA S. ET AL.: "New potential adjuncts to treatment of children with type 1 diabetes mellitus", PEDIATRIC RESEARCH, vol. 65, no. 4, 1 March 2010 (2010-03-01), pages 370-374, XP009172354, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, NEW YORK, US ISSN: 0031-3998, DOI: 10.1203/ PDR. 0B013E3181975EE4 Abstract page 373, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 2

KAHN R. "Type 2 diabetes in children and adolescents", DIABETES CARE, vol. 23, no. 3, 1 March 2000 (2000-03-01), pages 381-389, XP055195532, US ISSN: 0149-5992 page 387, column 2, paragraph 1 - column 3, paragraph 2

WO-A1-2010138671

WO-A1-2013060850

Anonymous: "A randomized, double-blind, placebo controlled trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of lixisenatide in paediatric (10-17 years old) and adult patients with type 2 diabetes", Sanofi 13 January 2015 (2015-01-13), pages 1-12, XP002740957, Retrieved from the Internet: URL:http://en.sanofi.com/img/content/study/PKD11475_summary.pdf [retrieved on 2015-06-16] page 8 - page 9

RACCAH D. ET AL.: "Meta-analysis of GLP-1 agonist lixisenatide use in patients insufficiently controlled with OADs", DIABETOLOGIA, vol. 56, no. Suppl. 1, September 2013 (2013-09), page S362, XP008176700, & 49TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-DIAB ETES (EASD); BARCELONA, SPAIN; SEPTEMBER 23 -27, 2013 the whole document

(57) Изобретение относится к применению ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли в лечении пациентов в возрасте от 10 до 17 лет, страдающих от сахарного диабета 2 типа.

B1

035423

035423 B1

Предметом настоящего изобретения является применение дез-Pro³⁶-эксендин-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, ликсисенатид) и/или его фармацевтически приемлемой соли в лечении пациентов в возрасте от 10 до 17 лет, страдающих от сахарного диабета 2 типа. Дополнительно настоящее изобретение относится к применению ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли в качестве дополнительной терапии к метформину и/или его фармацевтически приемлемой соли в лечении пациентов в возрасте от 10 до 17 лет, страдающих от сахарного диабета 2 типа.

У здорового лица высвобождение инсулина панкреатической железой строго связано с концентрацией глюкозы в крови. Повышенный уровень глюкозы в крови, возникающий после еды, быстро уравновешивается соответствующим повышением секреции инсулина. В состоянии натощак уровень инсулина в плазме крови падает до базального значения, которое является достаточным для обеспечения непрерывного поступления глюкозы к чувствительным к инсулину органам и тканям и для поддержания продукции глюкозы в печени на низком уровне ночью.

В отличие от диабета 1 типа при сахарном диабете 2 типа обычно не наблюдается недостатка в инсулине, но во многих случаях, в частности в случаях прогрессирования, лечение инсулином считается наиболее подходящей терапией, при необходимости в комбинации с перорально вводимыми противодиабетическими лекарственными средствами.

Повышенный уровень глюкозы в крови на протяжении нескольких лет без первичных симптомов представляет значительный риск для здоровья. Это может быть явно продемонстрировано крупномасштабным исследованием DCCT в США (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986), согласно которому хронически повышенные уровни глюкозы в крови являются главной причиной развития осложнений диабета. Примеры осложнений диабета представляют собой микро- и макрососудистые повреждения, которые зачастую манифестируют в виде ретинопатии, нефропатий или невропатий и приводят к слепоте, почечной недостаточности и потере конечностей, они сопровождаются повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, можно сделать вывод, что улучшенная терапия диабета, в первую очередь должна быть направлена на поддержание уровня глюкозы в крови в физиологическом диапазоне, насколько это возможно.

Определенный риск существует для пациентов с избыточным весом, страдающих от сахарного диабета 2 типа, например, пациентов с индексом массы тела (BMI) ≥ 30 кг/м². У этих пациентов риски диабета перекрываются с рисками, связанными с избыточным весом, что приводит, например, к повышению риска сердечнососудистых заболеваний по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 2 типа, имеющими нормальный вес.

До недавнего времени сахарный диабет 2 типа (T2DM) практически исключительно считался заболеванием взрослых. Согласовываясь с растущей распространенностью ожирения у детей, частота возникновения T2DM у детей и подростков значительно повысилась до отметки, что до одной трети всех новых случаев приходится на T2DM, диагностированный у подростков.

У детей/подростков T2DM обычно диагностируют в возрасте старше 10 лет, в промежутке от среднего до позднего периода полового созревания, когда вследствие физиологических изменений системы GH/IGF-1 развивается инсулинорезистентность. Подобно взрослым, частота возникновения диабета 2 типа у детей/подростков наиболее высока в некоторых этнических популяциях (например, американских индейцев, афроамериканцев, азиатов/жителей тихоокеанских островов и латиноамериканцев) (Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Type 2 Diabetes in Children and Adolescents, 2008 Clinical Practice Guidelines, S162-S167).

Диабет представляет собой терапевтическую область, в которой по мнению педиатрической рабочей группы ЕМА должны проводиться научные исследования и разработка медицинских продуктов для детей. Диабет 2 типа может характеризоваться более ранним началом и более агрессивным течением у пациентов детского возраста; следовательно, они, по-видимому, будут подвергаться более высокому риску развития осложнений и нуждаются в наилучшем возможном гликемическом контроле на ранней стадии своего заболевания.

T2DM у детей отличается от такового у взрослых рядом признаком, которые оказывают важное влияние на потенциальное лечение. Период полового созревания, судя по всему, играет главную роль в развитии диабета 2 типа у детей. В течение периода полового созревания наблюдается повышенная резистентность к действию инсулина, что приводит к гиперинсулинемии. Гормоны роста рассматривались в качестве кандидатов, приводящих к инсулинорезистентности в течение периода полового созревания. Средние уровни гормонов роста временно повышаются в течение периода полового созревания, что согласовывается со снижением действия инсулина. С учетом этой информации не удивительно, что пиковый возраст проявления диабета 2 типа у детей совпадает с типичным возрастом среднего периода полового созревания. У индивидуума с генетической предрасположенностью к инсулинорезистентности, которая усугубляется под воздействием факторов риска окружающей среды, дополнительное бремя инсулинорезистентности в течение периода полового созревания может нарушить баланс от состояния компенсированной гиперинсулинемии с нормальной толерантностью к глюкозе до состояния неадекватной секреции инсулина и нарушения толерантности к глюкозе, которое длится на протяжении периода полового созревания (American Diabetes Association, Diabetes Care 2000, 23(3): 381-389).

В США приблизительно 12% пациентов детского возраста с сахарным диабетом 2 типа получали монотерапию метформинном и приблизительно 34% получали монотерапию инсулином (Dombrowsky and Barrett, Type II Diabetes Mellitus in Children: Analysis of Prevalence Based on the Pediatric Health Information System (PHIS) Database, American College of Clinical Pharmacology Annual Meeting September 22nd - 24th 2013, Bethesda, Maryland). У многих пациентов детского возраста с сахарным диабетом 2 типа заболевание прогрессирует быстро, и контроль гипергликемии может стать недостаточным даже при максимально переносимых дозах метформина.

Несмотря на это, отсутствуют опубликованные исследования, описывающие эффективность аналогов GLP-1 в детской популяции.

Метформин представляет собой гипогликемическое средство группы бигуанидов, применяемое в лечении инсулиннезависимого сахарного диабета (сахарного диабета 2 типа), не поддающегося коррекции путем модификации режима питания. Метформин улучшает гликемический контроль путем повышения чувствительности к инсулину и снижения всасывания глюкозы в кишечнике. Метформин обычно вводят перорально. Однако контроль сахарного диабета 2 типа у пациентов с ожирением с помощью метформина может быть недостаточным. В силу этого, у таких пациентов могут быть необходимы дополнительные меры для контроля сахарного диабета 2 типа.

Метформин является международным непатентованным названием 1,1-диметилбигуанида (номер CAS 657-24-9).

Соединение дез-Pro³⁶-эксендин-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, ликсисенатид) представляет собой производное эксендина-4. AVE0010 раскрыт как SEQ ID NO:93 в WO 01/04156.

SEQ ID NO: 1: ликсисенатид (44 аминокислоты)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-

G-P-S-S-G-A-P-P-S-K-K-K-K-K-NH₂

SEQ ID NO: 2: эксендин-4 (39 аминокислот)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-

G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂

Эксендины представляют собой группу пептидов, которые могут снижать концентрацию глюкозы в крови. Аналог эксендина ликсисенатид характеризуется C-концевым усечением нативной последовательности эксендина-4. Ликсисенатид содержит шесть C-концевых остатков лизина, не присутствующих в эксендине-4.

Ликсисенатид также имеет название дез-38-пролин-эксендин-4 (Heloderma suspectum) -(1-39) - пептидилпента-L-лизил-L-лизинамид (номер CAS 320367-13-3).

Можно увидеть, что цель настоящего изобретения заключается в улучшении противодиабетического лечения детей и подростков, страдающих от сахарного диабета, в частности от сахарного диабета 2 типа.

Согласно примерам 1 и 2 настоящего изобретения после приема стандартизированного жидкого завтрака у 12 пациентов детского возраста с сахарным диабетом 2 типа (T2DM) со средним уровнем HbA_{1c} 8,65% и средним весом тела 84,7 кг наблюдали незначительное снижение уровня глюкозы в плазме крови (скорректированное значение AUC_{0:30ч.-4:30ч.} для уровня глюкозы в плазме крови и AUC_{0:30ч.-4:30ч.} для уровня глюкозы в плазме крови) при однократных дозах ликсисенатида, составляющих 5 и 10 мкг, по сравнению с плацебо. В отличие от этого, однократные дозы ликсисенатида, составляющие 5 и 10 мкг, значительно снижали уровень глюкозы в плазме крови у 12 взрослых пациентов с T2DM (скорректированное значение AUC_{0:30ч.-4:30ч.} для уровня глюкозы в плазме крови и AUC_{0:30ч.-4:30ч.} для уровня глюкозы в плазме крови) по сравнению с плацебо. Воздействие ликсисенатида было подобным для обеих групп введения дозы у оцениваемых пациентов детского возраста, тогда как у взрослых пациентов воздействие ликсисенатида повышалось дозозависимым образом. У пациентов детского возраста воздействие было аналогичным таковому у взрослых в случае 5 мкг ликсисенатида, однако ниже в случае 10 мкг ликсисенатида. В данном кратковременном исследовании однократные дозы ликсисенатида, составляющие 5 и 10 мкг, были безопасными и хорошо переносились как пациентами детского возраста, так и взрослыми пациентами.

В заключение, в примерах 1 и 2 продемонстрированы сопоставимые фармакокинетические (PK) и фармакодинамические (PD) профили у пациентов детского возраста и взрослых пациентов при дозе 5 мкг, а также отсутствие непредвиденных результатов, касающихся безопасности.

Примеры 1 и 2 настоящего изобретения подтверждают, что взрослые пациенты характеризуются отличающейся патофизиологией в сравнении с детьми и подростками. Ответ на прием стандартизированного жидкого завтрака отличался у пациентов детского возраста с сахарным диабетом 2 типа от такового у взрослых пациентов. В детской контрольной популяции (группа плацебо) пиковую концентрацию инсулина наблюдали через приблизительно один час после пробного приема пищи (фиг. 12) с последующим резким снижением. Во взрослой контрольной популяции (группа плацебо) пик концентрации инсулина после приема пищи был более широким. Пиковую концентрацию инсулина наблюдали через

приблизительно 2 ч после пробного приема пищи (фиг. 11). Аналогичное различие наблюдали в отношении концентрации С-пептида после приема пищи (фиг. 13 и 14).

В соответствии с этими результатами идентифицировали различия в эффектах ликсисенатида у пациентов детского возраста по сравнению с эффектами, полученными в популяции взрослых пациентов. Вышеописанные различия в динамике секреции инсулина и С-пептида после приема пищи, обнаруженные в группах плацебо, также наблюдали в группе ликсисенатида.

Воздействие ликсисенатида у пациентов детского возраста было меньшим, чем у взрослых при дозах 10 мкг (фиг. 15 и 16). Снижение уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи (PPG) при лечении ликсисенатидом было меньшим, чем у взрослых пациентов, и, вследствие небольшого количества пациентов, не обладало значимостью (фиг. 5-8).

Что неожиданно, в дозе 5 мкг ликсисенатид продемонстрировал большее снижение уровня глюкозы в плазме крови, чем у взрослых пациентов (фиг. 9 и 10).

В целом, результаты примера 2 указывают на различия в патофизиологии у пациентов детского возраста с сахарным диабетом 2 типа и взрослых пациентов. Тот факт, что ликсисенатид может снижать уровень глюкозы в плазме крови после приема пищи, секрецию глюкагона и инсулина после приема пищи у пациентов детского возраста, указывает на то, что ликсисенатид является эффективным в лечении этой группы пациентов.

В примере 3 настоящего изобретения описывается рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с повышением дозы для определения безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики ликсисенатида у пациентов детского возраста с диабетом 2 типа, который не контролируется должным образом с помощью метформина и/или базального инсулина.

Первым аспектом настоящего изобретения является применение ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли в лечении пациентов в возрасте от 10 до 17 лет с индексом массы тела (BMI) > 85^{-го} перцентиля для возраста и пола и BMI ≤ 50 кг/м², страдающих от сахарного диабета 2 типа.

Дополнительным вариантом этого аспекта настоящего изобретения является применение, где ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве дополнительной терапии к метформину и/или его фармацевтически приемлемой соли.

В контексте данного документа выражения "подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением" или "лечение в соответствии с настоящим изобретением" относятся к лечению пациентов в возрасте от 10 до 17 лет, как определено в данном документе, с помощью (i) ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли или (ii) ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли в качестве дополнительной терапии к метформину и/или его фармацевтически приемлемой соли.

Пациент, нуждающийся в лечении в соответствии с настоящим изобретением, как описано в данном документе, страдает от сахарного диабета 2 типа.

Пациент в возрасте от 10 до 17 лет, подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой субъекта, страдающего от сахарного диабета 2 типа, при этом сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом при лечении с помощью монотерапии метформинном, например, при дозе, составляющей по меньшей мере 1,0 г метформина/сутки или по меньшей мере 1,5 г метморфина/сутки в течение 3 месяцев, и/или при дозе, составляющей не более 2,0 г метморфина/сутки в течение 3 месяцев.

Пациент в возрасте от 10 до 17 лет, подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой субъекта, страдающего от сахарного диабета 2 типа, при этом сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом при лечении с помощью базального инсулина и/или метформина, например, при дозе, составляющей по меньшей мере 1,0 г метморфина/сутки или по меньшей мере 1,5 г метморфина/сутки в течение 3 месяцев, и/или при дозе, составляющей не более 2,0 г метморфина/сутки в течение 3 месяцев.

Пациент в возрасте от 10 до 17 лет, подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой субъекта, страдающего от сахарного диабета 2 типа, при этом сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом при лечении с помощью монотерапии базальным инсулином.

Согласно настоящему изобретению выражение "не контролируется должным образом" при лечении с помощью монотерапии метформинном (лечение метформинном в отдельности) означает, что монотерапии метформинном не достаточно для устранения симптомов сахарного диабета. В частности, выражение "не контролируется должным образом" при лечении с помощью монотерапии метформинном означает, что у пациента не достигаются нормогликемические значения в отношении, например, концентрации глюкозы в плазме крови после приема пищи, отклонения уровня глюкозы и/или концентрации глюкозы в плазме крови натощак.

Согласно настоящему изобретению выражение "не контролируется должным образом" при лечении с помощью метформина и/или базального инсулина означает, что данной терапии в отдельности недостаточно для устранения симптомов сахарного диабета. В частности, выражение "не контролируется должным образом" при лечении с помощью метформина и/или базального инсулина означает, что у пациента не достигаются нормогликемические значения в отношении, например, концентрации глюкозы в

плазме крови после приема пищи, отклонения уровня глюкозы и/или концентрации глюкозы в плазме крови натощак.

Согласно настоящему изобретению выражение "не контролируется должным образом" при лечении с помощью монотерапии базальным инсулином (лечение базальным инсулином в отдельности) означает, что данной терапии в отдельности недостаточно для устранения симптомов сахарного диабета. В частности, выражение "не контролируется должным образом" при лечении с помощью монотерапии базальным инсулином означает, что у пациента не достигаются нормогликемические значения в отношении, например, концентрации глюкозы в плазме крови после приема пищи, отклонения уровня глюкозы и/или концентрации глюкозы в плазме крови натощак.

Термин "не контролируется должным образом" при лечении с помощью монотерапии метформином, в частности, относится к периоду до начала осуществления лечения в соответствии с настоящим изобретением. До начала осуществления лечения в соответствии с настоящим изобретением может быть определено, контролирует ли монотерапия метформином сахарный диабет 2 типа должным образом или нет. Например, такое определение может проводиться за 1 месяц, за 2 месяца или за 3 месяца до начала осуществления терапии по настоящему изобретению.

Термин "не контролируется должным образом" при лечении с помощью метформина и/или базального инсулина, в частности, относится к периоду до начала осуществления лечения в соответствии с настоящим изобретением. До начала осуществления лечения в соответствии с настоящим изобретением может быть определено, контролирует ли терапия с помощью метформина и/или базального инсулина сахарный диабет 2 типа должным образом или нет. Например, такое определение может проводиться за 1 месяц, за 2 месяца или за 3 месяца до начала осуществления терапии по настоящему изобретению.

Термин "не контролируется должным образом" при лечении с помощью монотерапии базальным инсулином, в частности, относится к периоду до начала осуществления лечения в соответствии с настоящим изобретением. До начала осуществления лечения в соответствии с настоящим изобретением может быть определено, контролирует ли терапия с помощью монотерапии базальным инсулином сахарный диабет 2 типа должным образом или нет. Например, такое определение может проводиться за 1 месяц, за 2 месяца или за 3 месяца до начала осуществления терапии по настоящему изобретению.

С помощью лечения в соответствии с настоящим изобретением у пациентов в возрасте от 10 до 17 лет может быть достигнут адекватный контроль сахарного диабета 2 типа, который не контролируется должным образом с помощью монотерапии метформином.

С помощью лечения в соответствии с настоящим изобретением у пациентов в возрасте от 10 до 17 лет может быть достигнут адекватный контроль сахарного диабета 2 типа, который не контролируется должным образом с помощью метформина и/или базального инсулина.

С помощью лечения в соответствии с настоящим изобретением у пациентов в возрасте от 10 до 17 лет может быть достигнут адекватный контроль сахарного диабета 2 типа, который не контролируется должным образом с помощью монотерапии базальным инсулином.

Пациент в возрасте от 10 до 17 лет, страдающий от сахарного диабета 2 типа, который подлежит лечению в соответствии с настоящим изобретением, может иметь ожирение. Пациент может считаться имеющим ожирение, если его индекс массы тела составляет по меньшей мере 30 кг/м^2 . Согласно настоящему изобретению пациент в возрасте от 10 до 17 лет с ожирением может иметь индекс массы тела, составляющий по меньшей мере 30 кг/м^2 или по меньшей мере 31 кг/м^2 . Предпочтительно, чтобы индекс массы тела у пациента в возрасте от 10 до 17 лет составлял по меньшей мере 31 кг/м^2 .

Пациент в возрасте от 10 до 17 лет, страдающий от сахарного диабета 2 типа, который подлежит лечению в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно не получает противодиабетическое лечение с помощью инсулина и/или родственных соединений.

Пациент в возрасте от 10 до 17 лет, страдающий от сахарного диабета 2 типа, который подлежит лечению в соответствии с настоящим изобретением, может страдать от сахарного диабета 2 типа в течение по меньшей мере трех месяцев. В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, который подлежит лечению, сахарный диабет 2 типа был диагностирован по меньшей мере за три месяца до момента начала осуществления терапии по настоящему изобретению.

Согласно настоящему изобретению у пациента в возрасте от 10 до 17 лет значение HbA_{1c} может находиться в диапазоне от 7 до 10% или от 7 до 9,9%. В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, который подлежит лечению, значение HbA_{1c} может составлять по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 7,5%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 8,5%, по меньшей мере приблизительно 8,65% или по меньшей мере приблизительно 9%.

В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, получающего монотерапию метформином (в частности, до начала осуществления терапии в соответствии с настоящим изобретением), значение HbA_{1c} , находящееся в диапазоне от 7 до 10% или от 7 до 9,9%, или значение HbA_{1c} , составляющее по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 7,5%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 8,5%, по меньшей мере приблизительно 8,65% или по меньшей мере приблизительно 9%, указывает на то, что сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью монотерапии метформином.

В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, получающего метформин и/или базальный инсулин (в частности, до начала осуществления терапии в соответствии с настоящим изобретением), значение HbA_{1c} , находящееся в диапазоне от 7 до 10% или от 7 до 9,9%, или значение HbA_{1c} , составляющее по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 7,5%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 8,5%, по меньшей мере приблизительно 8,65% или по меньшей мере приблизительно 9%, указывает на то, что сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью метформина и/или базального инсулина.

В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, получающего монотерапию базальным инсулином (в частности, до начала осуществления терапии в соответствии с настоящим изобретением), значение HbA_{1c} , находящееся в диапазоне от 7 до 10% или от 7 до 9,9%, или значение HbA_{1c} , составляющее по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 7,5%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 8,5%, по меньшей мере приблизительно 8,65% или по меньшей мере приблизительно 9%, указывает на то, что сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью монотерапии базальным инсулином.

Согласно настоящему изобретению нормогликемические значения представляют собой концентрацию глюкозы в крови, составляющие, в частности, 60-140 мг/дл (что соответствует 3,3-7,8 ммоль/л). Данный диапазон относится, в частности, к концентрации глюкозы в крови в состоянии натощак и состоянии после приема пищи.

Критерии для постановки диагноза сахарный диабет 2 типа включают следующие:

концентрация глюкозы в плазме крови натощак (FPG) составляет $>7,0$ ммоль/л (126 мг/дл), или концентрация глюкозы в плазме крови после стимуляции составляет $>11,1$ ммоль/л (200 мг/дл), при этом стимуляцию проводят, как описано Всемирной организацией здравоохранения (Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva; 1999) с применением глюкозной нагрузки, содержащей эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде, или

симптомы диабета и уровень глюкозы в плазме крови при случайном определении составляет ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л).

Эти критерии описаны во всемирном руководстве IDF/ISPAD по диабету у детей и подростков (Международная федерация диабета, ISBN 2-930229-72-1).

Постановка диагноза диабет 2 типа не должна основываться на однократном определении концентрации глюкозы в плазме крови. Для постановки диагноза может потребоваться продолжительное наблюдение с определением уровней глюкозы в крови натощак и/или после приема пищи и/или проведением перорального теста на толерантность к глюкозе.

В соответствии с Craig (Pediatric Diabetes 2014: 15(Suppl. 20): 4-17) уровень глюкозы в плазме крови натощак (FPG) и уровень глюкозы после стимуляции (после нагрузки) можно классифицировать следующим образом:

FPG $<5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) = нормальная концентрация глюкозы натощак;

FPG от 5,6 до 6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл) = нарушенная концентрация глюкозы натощак;

FPG $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) = предварительный диагноз диабета (диагноз должен быть подтвержден, как описано выше).

Соответствующие категории при применении перорального теста на толерантность к глюкозе (OGTT) представляют собой следующие:

уровень глюкозы через два часа после нагрузки $<7,8$ ммоль/л (140 мг/дл) = нормальная толерантность к глюкозе;

уровень глюкозы через два часа после нагрузки от 7,8 до $<11,1$ ммоль/л (140-200 мг/дл) = нарушенная толерантность к глюкозе;

уровень глюкозы через два часа после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) = предварительный диагноз диабета (диагноз должен быть подтвержден, как описано выше).

Нарушенная толерантность к глюкозе (IGT) и нарушенная концентрация глюкозы натощак (IFG) представляют собой промежуточные стадии естественного развития нарушения углеводного обмена между нормальным гомеостазом глюкозы и диабетом.

Согласно настоящему изобретению нормогликемические концентрации глюкозы могут включать нарушенные концентрации глюкозы, как описано в данном документе.

Согласно настоящему изобретению нормогликемические значения уровня глюкозы в плазме крови натощак представляют собой концентрацию глюкозы в крови, составляющую, в частности, $<5,6$ ммоль/л или $<7,0$ ммоль/л.

Согласно настоящему изобретению нормогликемические значения уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи, как определено в данном документе, представляют собой концентрацию глюкозы в крови, составляющую, в частности, $<7,8$ ммоль/л или $<11,1$ ммоль/л.

У пациента в возрасте от 10 до 17 лет, подлежащего лечению в соответствии с настоящим изобретением, концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи может составлять по мень-

шей мере 11,1 ммоль/л, по меньшей мере 12 ммоль/л или по меньшей мере 13 ммоль/л. Такие концентрации глюкозы в плазме крови превышают нормогликемические концентрации.

В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, получающего монотерапию метформином (в частности, до начала осуществления терапии в соответствии с настоящим изобретением), концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи, составляющая по меньшей мере 11,1 ммоль/л, по меньшей мере 12 ммоль/л или по меньшей мере 13 ммоль/л, указывает на то, что сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью монотерапии метформином.

В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, получающего метформин и/или базальный инсулин (в частности, до начала осуществления терапии в соответствии с настоящим изобретением), концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи, составляющая по меньшей мере 11,1 ммоль/л, по меньшей мере 12 ммоль/л или по меньшей мере 13 ммоль/л, указывает на то, что сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью метформина и/или базального инсулина.

В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, получающего монотерапию базальным инсулином (в частности, до начала осуществления терапии в соответствии с настоящим изобретением), концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи, составляющая по меньшей мере 11,1 ммоль/л, по меньшей мере 12 ммоль/л или по меньшей мере 13 ммоль/л, указывает на то, что сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью монотерапии базальным инсулином.

"После приема пищи" представляет собой термин, который хорошо известен специалисту в области диабетологии. Термин "после приема пищи" описывает, в частности, фазу после потребления пищи и/или воздействия глюкозы в экспериментальных условиях. У здорового человека данная фаза характеризуется повышением и последующим снижением концентрации глюкозы в крови. Фаза после приема пищи, как правило, заканчивается в пределах 2 ч после приема пищи и/или воздействия глюкозы.

Определение уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи хорошо известно (см., например, Старо et al., *Diabetes*, 1977, 26(12) : 1178-1183). Типичный стандартизированный завтрак, подходящий для обеспечения воздействия глюкозы в экспериментальных условиях при пробном приеме пищи, описан в приложении примера 2.

У пациента в возрасте от 10 до 17 лет, подлежащего лечению в соответствии с настоящим изобретением, отклонение уровня глюкозы может составлять по меньшей мере 3 ммоль/л, по меньшей мере 3,5 ммоль/л или по меньшей мере 3,65 ммоль/л. Согласно настоящему изобретению отклонение уровня глюкозы представляет собой, в частности, разницу между концентрацией глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи и концентрацией глюкозы в плазме крови перед пробным приемом пищи, например, концентрацией глюкозы в плазме крови за 30 мин перед пробным приемом пищи.

В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, получающего монотерапию метформином (в частности, до начала осуществления терапии в соответствии с настоящим изобретением), отклонение уровня глюкозы, составляющее по меньшей мере 3 ммоль/л, по меньшей мере 3,5 ммоль/л или по меньшей мере 3,65 ммоль/л, указывает на то, что сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью монотерапии метформином.

В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, получающего метформин и/или базальный инсулин (в частности, до начала осуществления терапии в соответствии с настоящим изобретением), отклонение уровня глюкозы, составляющее по меньшей мере 3 ммоль/л, по меньшей мере 3,5 ммоль/л или по меньшей мере 3,65 ммоль/л, указывает на то, что сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью метформина и/или базального инсулина.

В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, получающего монотерапию базальным инсулином (в частности, до начала осуществления терапии в соответствии с настоящим изобретением), отклонение уровня глюкозы, составляющее по меньшей мере 3 ммоль/л, по меньшей мере 3,5 ммоль/л или по меньшей мере 3,65 ммоль/л, указывает на то, что сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью монотерапии базальным инсулином.

У пациента в возрасте от 10 до 17 лет, подлежащего лечению в соответствии с настоящим изобретением, концентрация глюкозы в плазме крови натощак может составлять по меньшей мере 8 ммоль/л или по меньшей мере 8,5 ммоль/л. Такие концентрации глюкозы в плазме крови превышают нормогликемические концентрации.

В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, получающего монотерапию метформином (в частности, до начала осуществления терапии в соответствии с настоящим изобретением), концентрация глюкозы в плазме крови натощак, составляющая по меньшей мере 8 ммоль/л или по меньшей мере 8,5 ммоль/л, указывает на то, что сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью монотерапии метформином.

В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, получающего метформин и/или базальный инсулин (в частности, до начала осуществления терапии в соответствии с настоящим изобретением), концентрация глюкозы в плазме крови натощак, составляющая по меньшей мере 8 ммоль/л или по меньшей мере 8,5 ммоль/л, указывает на то, что сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью метформина и/или базального инсулина.

В частности, у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, получающего монотерапию базальным инсули-

ном (в частности, до начала осуществления терапии в соответствии с настоящим изобретением), концентрация глюкозы в плазме крови натощак, составляющая по меньшей мере 8 ммоль/л или по меньшей мере 8,5 ммоль/л, указывает на то, что сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью монотерапии базальным инсулином.

У пациента в возрасте от 10 до 17 лет, подлежащего лечению в соответствии с настоящим изобретением, концентрация С-пептида в плазме крови в состоянии натощак может составлять по меньшей мере 1,2 нмоль/л.

У пациента в возрасте от 10 до 17 лет, подлежащего лечению в соответствии с настоящим изобретением, уровень глюкагона в плазме крови в состоянии натощак может составлять по меньшей мере 140 нг/л.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно применять для нормализации (т. е. снижения) уровня глюкозы в плазме крови через 2 ч. после приема пищи у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, страдающего от сахарного диабета 2 типа. Снижение означает, в частности, что концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч. после приема пищи достигает нормогликемических значений или по меньшей мере приближается к таким значениям.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения ликсисенатид можно применять для нормализации (т. е. снижения) отклонения уровня глюкозы у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, страдающего от сахарного диабета 2 типа. Снижение означает, в частности, что отклонение уровня глюкозы достигает нормогликемических значений или по меньшей мере приближается к таким значениям.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно применять для нормализации (т. е. снижения) концентрации глюкагона в плазме крови у пациента в возрасте от 10 до 17 лет, страдающего от сахарного диабета 2 типа.

Ликсисенатид, и/или его фармацевтически приемлемую соль, можно применять при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа, как описано в данном документе, или состояний, ассоциированных с сахарным диабетом 2 типа, как, например, для нормализации отклонения уровня глюкозы, для нормализации концентрации глюкозы в плазме крови после приема пищи и/или для нормализации концентрации глюкагона в плазме крови.

В контексте данного документа концентрация глюкагона в плазме крови, в частности, представляет собой концентрацию глюкагона в плазме крови после приема пищи.

Согласно настоящему изобретению метформин включает его фармацевтически приемлемые соли. Специалисту в данной области техники известны подходящие фармацевтически приемлемые соли метформина.

Согласно настоящему изобретению метформин можно вводить согласно общеизвестным протоколам введения метформина в соответствии с условиями регистрационного удостоверения. Метформин можно вводить пациентам с 10 лет. Например, метформин можно вводить один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В частности, дозу метформина, применяемую до начала осуществления терапии, раскрытой в данном документе, продолжают вводить в комбинации с ликсисенатидом и/или его фармацевтически приемлемой солью, раскрытыми в данном документе.

Согласно настоящему изобретению метформин можно вводить перорально. Специалисту в данной области техники известны составы метформина, подходящие для лечения сахарного диабета 2 типа путем перорального введения. Метформин можно вводить нуждающемуся в этом пациенту в возрасте от 10 до 17 лет в количестве, достаточном для индуцирования терапевтического эффекта. Метформин можно вводить в дозе, составляющей по меньшей мере 1,0 г/сутки или по меньшей мере 1,5 г/сутки. Метформин можно вводить в дозе не более 2,0 г/сутки. Суточную дозу метформина можно разделять на 2 или три отдельные дозы. Для перорального введения метформин может быть составлен в виде твердой лекарственной формы, такой как таблетка или пилюля. Метформин может быть составлен с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными средствами и/или вспомогательными веществами.

Согласно настоящему изобретению ликсисенатид и/или фармацевтически приемлемую соль можно вводить в качестве дополнительной терапии к введению метформина.

Согласно настоящему изобретению термины "дополнение", "дополнительное лечение" и "дополнительная терапия" могут относиться к лечению в соответствии с настоящим изобретением с помощью метформина и ликсисенатида.

Каждое из метформина и ликсисенатида и/или базального инсулина можно вводить в виде дозировки один раз в сутки. Метформин и ликсисенатид можно вводить с помощью разных путей введения. Метформин можно вводить перорально, а ликсисенатид можно вводить парентерально.

В частности, выражения "дополнение", "дополнительное лечение" и "дополнительная терапия" означают, что дозу метформина, вводимую до начала осуществления лечения с помощью ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в данном документе, продолжают вводить в комбинации с ликсисенатидом и/или его фармацевтически приемлемой солью.

Согласно настоящему изобретению ликсисенатид включает его фармацевтически приемлемые соли.

Специалисту в данной области известны подходящие фармацевтически приемлемые соли ликсисенатида. Предпочтительная фармацевтически приемлемая соль ликсисенатида, используемая в настоящем изобретении, представляет собой ацетатную соль ликсисенатида.

Согласно настоящему изобретению ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить нуждающемуся в этом пациенту в возрасте от 10 до 17 лет в количестве, достаточном для индуцирования терапевтического эффекта.

Согласно настоящему изобретению ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными средствами и/или вспомогательными веществами.

Ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить парентерально, например, путем инъекции (такой как внутримышечная или подкожная инъекция). Известны подходящие инъекционные устройства, например, так называемые "шприц-ручки", содержащие картридж, содержащий активный ингредиент, и инъекционную иглу. Ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в подходящем количестве, например, в количестве в диапазоне от 5 мкг до 10 мкг на дозу.

Согласно настоящему изобретению ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в суточной дозе в диапазоне от 5 до 10 мкг. Ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить путем одной инъекции в сутки. Ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить за приблизительно 30 мин. до завтрака.

Согласно настоящему изобретению ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемая соль могут быть предоставлены в виде жидкой композиции, которая предпочтительно представляет собой водный состав. Предпочтительно, чтобы жидкая композиция подходила для парентерального введения, в частности, для инъекции. Специалисту в данной области техники известны такие жидкие композиции ликсисенатида. Жидкая композиция по настоящему изобретению может иметь кислый или физиологический pH. Кислый pH предпочтительно находится в диапазоне pH 1-6,8, pH 3,5-6,8 или pH 3,5-5. Физиологический pH предпочтительно находится в диапазоне pH 2,5-8,5, pH 4,0-8,5 или pH 6,0-8,5. pH можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемой разбавленной кислоты (как правило, HCl) или фармацевтически приемлемого разбавленного основания (как правило, NaOH).

Жидкая композиция, содержащая ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль, может содержать подходящий консервант. Подходящий консервант может быть выбран из фенола, м-крезола, бензилового спирта и сложного эфира пара-гидроксибензойной кислоты. Предпочтительным консервантом является м-крезол.

Жидкая композиция, содержащая ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль, может содержать средство, регулирующее тоничность. Подходящее средство, регулирующее тоничность, может быть выбрано из глицерина, лактозы, сорбита, маннита, глюкозы, NaCl, соединений, содержащих кальций или магний, таких как CaCl₂. Концентрация глицерина, лактозы, сорбита, маннита и глюкозы может находиться в диапазоне 100-250 мМ. Концентрация NaCl может составлять до 150 мМ. Предпочтительное средство, регулирующее тоничность, представляет собой глицерин.

Жидкая композиция, содержащая ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль, может содержать метионин в концентрации от 0,5 мкг/мл до 20 мкг/мл, предпочтительно от 1 мкг/мл до 5 мкг/мл. Предпочтительно жидкая композиция содержит L-метионин.

Согласно настоящему изобретению базальный инсулин включает его фармацевтически приемлемые соли. Специалисту в данной области техники известны подходящие фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и фигурами.

Описание фигур

Фиг. 1 - графическое изображение плана исследования из примера 1. * Обязательный забор образцов крови от D-30 до D-25 для лабораторных тестов (например, для определения антител к IA2 и антител к GAD, уровня C-пептида натощак). Следующие оценки будут выполняться в момент TP1, TP2, TP3 и EOS: физикальное обследование и определение показателей жизненно важных функций, ЭКГ и оценка АЕ (за исключением скрининга).

Фиг. 2 - 3 картриджа для инъекций.

Фиг. 3 - процентиля возрастного индекса массы тела (ВМТ) с учетом пола: мальчики, от 2 до 20 лет.

Фиг. 4 - процентиля возрастного индекса массы тела (ВМТ) с учетом пола: девочки, от 2 до 20 лет.

Фиг. 5 - среднее значение+SEM уровня глюкозы в плазме крови для группы лечения у взрослых пациентов - оцениваемая в отношении PD популяция.

Фиг. 6 - среднее значение+SEM уровня глюкозы в плазме крови для группы лечения у пациентов детского возраста оцениваемая в отношении PD популяция.

Фиг. 7 - медианное значение уровня глюкозы в плазме крови (ммоль/л) для группы лечения у взрослых пациентов - оцениваемая в отношении PD популяция.

Фиг. 8 - медианное значение уровня глюкозы в плазме крови (ммоль/л) для группы лечения у пациентов детского возраста -оцениваемая в отношении PD популяция.

Фиг. 9 - медианное значение уровня глюкагона (нг/л) для группы лечения у взрослых пациентов -

оцениваемая в отношении PD популяция.

Фиг. 10 - медианное значение уровня глюкагона (нг/л) для группы лечения у пациентов детского возраста - оцениваемая в отношении PD популяция.

Фиг. 11- медианное значение уровня инсулина в плазме крови (пмоль/л) для группы лечения у взрослых пациентов оцениваемая в отношении PD популяция.

Фиг. 12 - медианное значение уровня инсулина в плазме крови (пмоль/л) для группы лечения у пациентов детского возраста - оцениваемая в отношении PD популяция.

Фиг. 13 - медианное значение уровня С-пептида (нмоль/л) для группы лечения у взрослых пациентов - оцениваемая в отношении PD популяция.

Фиг. 14 - медианное значение уровня С-пептида (нмоль/л) для группы лечения у пациентов детского возраста - оцениваемая в отношении PD популяция.

Фиг. 15 - среднее значение (+ SD) концентраций ликсисенатида в плазме крови в зависимости от лечения (полная популяция для оценки РК, линейная шкала).

Фиг. 16 - среднее значение (+SD) концентраций ликсисенатида в плазме крови в зависимости от лечения (оцениваемая в отношении РК популяция, линейная шкала).

Фиг. 17 - графическое изображение плана исследования из примера 3. * Раствор плацебо и объем, который необходимо ввести инъекцией, соответствовали раствору ликсисенатида: 50 мкл в течение 1-й и 2-й недели (инъекционное устройство Tactipen®), 200 мкл в течение 3-й и 4-й недели (инъекционное устройство Deltal4® зеленого цвета) и 200 мкл в течение 5-й и 6-й недели (инъекционное устройство Delta 14® пурпурного цвета).

Объект настоящей заявки описывается следующими пунктами.

1. Применение ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли в лечении пациентов в возрасте от 10 до 17 лет с индексом массы тела (BMI) > 85^{то} процентиля для возраста и пола и BMI ≤ 50 кг/м², страдающих от сахарного диабета 2 типа.

2. Применение ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, где ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве дополнительной терапии к метформину и/или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Применение ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли по п.2, где метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

4. Применение ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где сахарный диабет 2 типа был диагностирован по меньшей мере за три месяца до момента начала лечения с помощью ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Применение ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью монотерапии метформином, с помощью монотерапии базальным инсулином или с помощью комбинации метформина и базального инсулина.

6. Применения ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где пациент, нуждающийся в лечении, имеет ожирение.

7. Применение ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где индекс массы тела пациента, нуждающегося в лечении, составляет по меньшей мере 30 кг/м² или по меньшей мере 31 кг/м².

8. Применение ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где на момент начала лечения с помощью ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли концентрация глюкозы в плазме крови натощак у пациента составляет по меньшей мере 8 ммоль/л или по меньшей мере 8,5 ммоль/л.

9. Применение ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где на момент начала лечения с помощью ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи у пациента составляет по меньшей мере 11,1 ммоль/л или по меньшей мере 12 ммоль/л.

10. Применение ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где на момент начала лечения с помощью ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли отклонение уровня глюкозы у пациента составляет по меньшей мере 3 ммоль/л, при этом отклонение уровня глюкозы представляет собой разницу между концентрацией глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи и концентрацией глюкозы в плазме крови за 30 мин перед пробным приемом пищи.

11. Применение ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где на момент начала лечения с помощью ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли значение уровня HbA_{1c} у пациента составляет по меньшей мере 7%, по меньшей мере 7,5%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 8,5%, по меньшей мере 8,65% или по меньшей мере 9%.

Пример 1. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое испытание для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики ликсисенатида у пациентов детского возраста (10-17 лет) и взрослых пациентов с диабетом 2 типа.

ЗАГЛОВОК	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое испытание для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики ликсисенатида у пациентов детского возраста (10-17 лет) и взрослых пациентов с диабетом 2 типа.
ИССЛЕДОВАТЕЛЬ/МЕСТОПОЛОЖЕНИЕ ИСПЫТАНИЙ	Мультицентровое
ЦЕЛЬ (И) ИССЛЕДОВАНИЯ	<p>Первичная цель</p> <p>Изучить эффекты однократной подкожно вводимой дозы ликсисенатида, составляющей 5 мкг и 10 мкг, по сравнению с плацебо в отношении снижения уровня глюкозы после приема пищи (PPG), оцениваемого по площади под кривой зависимости концентрации глюкозы в плазме крови (AUC) после приема стандартизированной жидкой пищи (завтрака), в детской популяции (10-17 лет) с диабетом 2 типа и у взрослых в качестве контрольных лиц.</p> <p>Вторичные цели</p> <p>Оценить как в детской, так и взрослой популяциях:</p> <p>фармакокинетические параметры ликсисенатида в плазме крови после подкожного введения возрастающих однократных доз;</p> <p>максимальное отклонение PPG, а также</p>
	изменения концентраций инсулина, C-пептида и глюкагона в плазме крови после приема стандартизированного завтрака; безопасность и переносимость.
ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ	Мультицентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, с однократной дозой, 3 периодами, 3 видами лечения, перекрестное в 6 последовательностях исследование фазы I с участием пациентов детского возраста и взрослых пациентов с диабетом 2 типа (см. раздел 6.1). Исследование является двойным слепым по отношению к активному лечению по сравнению с плацебо. Данные об объеме исследуемого лекарственного средства (т. е. доза активного лекарственного средства, составляющая 5 мкг и 10 мкг, или соответствующего плацебо) не замаскированы, за исключением объемов плацебо, которые соответствуют 5 мкг и 10 мкг в соотношении 1:1.
ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ Основные критерии отбора Общее ожидаемое количество пациентов ИССЛЕДОВАТЕЛЬ/МЕСТОПОЛОЖЕНИЕ ИСПЫТАНИЙ	<p>Критерии включения</p> <p>Пациенты мужского и женского пола с сахарным диабетом 2 типа (T2DM) по определению WHO (уровень глюкозы в плазме крови натощак ≥ 7 ммоль/л (126 мг/дл) или уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл)), диагностированным в пределах по меньшей мере 3 месяцев во время скринингового визита, которые принимали метформин (стабильную дозу по меньшей мере за 4 недели до рандомизации) или не принимали его;</p> <p>уровень HbA1c от $\geq 7\%$ до $\leq 10\%$ в момент скрининга;</p> <p>уровень C-пептида натощак в момент скрининга $> 0,6$ нг/мл;</p> <p>отрицательный результат в тесте на антитела к островковым клеткам (или ассоциированному с инсулиновой белку (IA2)) и аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD).</p> <p>Детская популяция:</p> <p>пациенты мужского и женского пола возрастом от ≥ 10 до < 18 лет, по меньшей мере с 3 пациентами в возрасте менее 15 лет и не более 3 пациентами в возрасте ≥ 16 лет, BMI $> 85^{th}$ процентиля для возраста и пола (вес тела > 50 кг).</p> <p>Взрослая популяция:</p> <ul style="list-style-type: none"> пациенты мужского и женского пола в возрасте от ≥ 18 до ≤ 65 лет и с BMI от > 25 кг/м² до ≤ 37 кг/м². <p>Критерии исключения</p> <p>Отличный от T2DM тип диабета;</p> <p>применение противогипергликемического медицинского продукта (продуктов), отличного от метформина;</p> <p>панкреатит неизвестной этиологии в анамнезе;</p> <p>случаи медуллярного рака щитовидной железы (МТС) или генетических состояний, которые предрасполагают к МТС (например,</p>

	<p>синдромы множественной эндокринной неоплазии), в личном или семейном анамнезе;</p> <p>уровень кальцитонина ≥ 20 пг/мл (5,9 пмоль/л) в момент скрининга.</p> <p>12 пациентов детского возраста и 12 взрослых пациентов с диабетом 2 типа</p> <p>По всему миру</p>
<p>ИССЛЕДУЕМЫЙ ВИД (Ы) ЛЕЧЕНИЯ Изучаемый медицинский продукт (ы) Состав:</p> <p>Путь (пути) введения Режим дозирования Неизучаемый медицинский продукт (ы)</p>	
<p>ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА (И) И ОСНОВНАЯ ВТОРИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА (И)</p>	<p>фармакодинамика</p> <p>Первичная конечная точка</p> <p>Уровень глюкозы в плазме крови: $GLU-AUC_{0:30-4:30 \text{ ч}}$: площадь под кривой зависимости концентрации глюкозы в плазме крови от времени рассчитывали с момента начала приема стандартизированного завтрака (через 30 мин. после инъекции $IMR=T0,5$) до 4 часов спустя ($T4,5$), вычитывая значение перед приемом пищи $T0,5$ ч.</p> <p>Вторичные конечные точки:</p> <p>Отклонение уровня глюкозы после приема пищи ($PPG_{0:30-4:30 \text{ ч}}$): максимальное изменение уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи с момента начала приема стандартизированного завтрака (через 30 мин. после инъекции $IMR=T0,5$) до 4 часов спустя ($T4,5$);</p> <p>Уровни инсулина, С-пептида и глюкагона ($AUC_{0:30-4:30 \text{ ч}}$): площадь под кривыми зависимости концентраций инсулина, С-пептида и глюкагона с момента начала приема стандартизированного завтрака (через 30 мин. после инъекции $IMR=T0,5$) до 4 часов спустя ($T4,5$);</p> <p>Фармакокинетика: концентрация ликсисенатида в плазме крови, PK параметры (C_{max}, T_{max}, AUC_{last}, AUC);</p> <p>Безопасность: клинико-лабораторные показатели, параметры ЭКГ, показатели жизненно важных функций, местная переносимость и нежелательные</p>

	явления.
ГРАФИК ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНОК	<p>Фармакодинамика Образцы крови будут собирать непосредственно перед инъекцией IMP за 30 мин. перед приемом стандартизированного завтрака, затем прямо перед приемом стандартизированного завтрака и спустя 30, 60, 90, 120, 180 и 240 мин. после него для осуществления оценок уровня глюкозы в день 1 каждого из 3 периодов лечения для определения $GLU-AUC_{0;30-4;30}$ ч.</p> <p>Относительно вторичных конечных точек, в том числе безопасности, обратитесь к графику процедур на протяжении исследования и графику процедур на протяжении определенного периода.</p>
СТАТИСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ	<p>Оба перекрестные исследования будут анализировать отдельно. Результаты между двумя популяциями будут сравнивать описательно.</p> <p>Фармакодинамика Анализ популяции Популяция для оценки фармакодинамики будет состоять из пациентов, рандомизированных и получающих лечение, и образцы крови которых можно достоверно оценить.</p> <p>В пределах каждого перекрестного исследования анализы первичной конечной точки фармакодинамики будут проводить на основании популяции для оценки фармакодинамики. $GLU-AUC_{0;30-4;30}$ ч будут анализировать с использованием линейной смешанной модели с последовательностью, периодом и лечения в качестве фиксированных эффектов, и фактором взаимодействия пациент-последовательность в качестве случайного эффекта, и концентрации глюкозы в плазме крови в момент $T_{0,5}$ ч. в качестве ковариаты. Различия средних значений, определенных методом наименьших квадратов, между группами лечения и соответствующий 90% доверительный интервал (CI) будут рассчитаны в рамках линейной смешанной модели. Будет использоваться уровень значимости $p < 0,05$.</p> <p>Вторичные параметры фармакодинамики будут анализировать с использованием статистической модели, аналогичной описанной выше, с соответствующими значениями в момент $T_{0,5}$ ч. в качестве ковариат.</p> <p>Фармакокинетика Логарифмически преобразованные фармакокинетические параметры ликсисенатида C_{max}, AUC_{last} и AUC будут анализировать с использованием линейной модели со смешанными эффектами с фиксированными значениями для последовательности, лечения и случайным значением для фактора взаимодействия пациент-</p>

	<p>последовательность. Показатели и 90% CI для соотношения геометрических средних значений для 5 мкг ликсисенатида по сравнению с 10 мкг ликсисенатида будут получены путем расчета показателя и 90% CI для различия между средними значениями для вида лечения в рамках линейной модели со смешанными эффектами, а затем преобразования соотношения путем обратного логарифмического преобразования в исходную шкалу.</p> <p>Безопасность</p> <p>Анализ безопасности будет основываться на рассмотрении значений, полученных для индивидуумов (в случае клинически значимых нарушений), и описательной статистике (сводные таблицы и при необходимости графики) по виду лечения. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (TEAE), классифицируют по системно-органным классам и предпочтительным терминам, затем обобщают по количеству и процентной доле пациентов и количеству TEAE. Отдельные клинико-лабораторные данные, показатели жизненно важных функций и данные ЭКГ будут перечислены с указанием потенциальных клинически значимых отклонений от нормы (PCSA) и нижней и верхней границы клинико-лабораторных показателей. Количество пациентов с отклонениями от нормы и с PCSA будут обобщать для каждого типа параметра по виду лечения.</p>
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПЕРИОДА ИССЛЕДОВАНИЯ (для пациента)	<p>Скрининг: с D-30 по D-2 перед включением с минимальным периодом 25 дней.</p> <p>Период лечения: 3 периода, каждый из которых длился 1 день (до 2 дней в случае помещения в лечебное учреждение в D-1 вечером) (выписка в D1 во второй половине дня в рамках каждого периода).</p> <p>EOS: 1-6 дней после последнего введения дозы (D2 - D7 после периода 3).</p> <p>Общая продолжительность: от 4 до 7 недель.</p>

1. Графики процедур.

1.1. Графическое изображение плана исследования графическое изображение плана исследования из примера 1 показано на фиг. 1.

1.2. График процедур на протяжении исследования.

фаза	Скрининг (e)	Период лечения 1 в рамках исследования	Период отмычки между периодами 1 и 2	Период лечения 2 в рамках исследования	Период отмычки между периодами 2 и 3	Период лечения 3 в рамках исследования	Визит окончания лечения
День	С D-30 по	D1	1 день - 7	D1	1 день - 7	D1	С D2 по D7
Информированное согласие	X						
Помещение в лечебное учреждение		X (a)		X (a)		X (a)	
Выписка	X	X		X		X	
Медицинский/хирургический анамнез	X	X		X (b, e)		X (b, e)	
Сбор сведений о ранее получаемых/сопутствующих лекарственных препаратах	X	X		X		X	X
Рост	X						
Вес тела	X	X		X		X	X
Анализ мочи на наличие наркотических веществ, проба на алкоголь (c)	X	X		X		X	
Серологические исследования (d)	X						
Определение антител к ликсисенатиду		X (e)					
Тест на аутоантитела (f)	X						
Рандомизация (g)		X					
Эвонк в IXRS (h)	X	X				X	X
Стандартизированный пробный прием пищи (завтрак)		X		X		X	
Введение IMP		X		X		X	
БЕЗОПАСНОСТЬ							
Физикальное обследование	X	X		X		X	X
Измерение кровяного давления/частоты сердечных сокращений (i)	X	X		X		X	X
Измерение температуры тела	X	X (e)		X (e)		X (e)	X

День	С D-30 по D-2	D1	1 день - 7 дней	D1	1 день - 7 дней	D1	С D2 по D7 период
ЭКГ в 12 отведениях (j)	X	X		X		X	X
Лабораторное исследование крови (k)	X						X
Тест на наличие беременности (l)	X	X (e)		X (e)		X (e)	
Анализ мочи (m)	X						X
Сбор данных о АЕ/ЗАЕ	X	X	X	X	X	X	X
ФАРМАКОКИНЕТИКА							
Образец для определения РК		X		X		X	
ФАРМАКОДИНАМИКА (n)							
HbA1c	X						
Определение уровня инсулина, С-пептида, глюкагона, глюкозы в плазме крови	X (o)	X		X		X	

(a) Планируется только один визит (в день 1) в рамках одного периода, предусматривающий проведение тестов и обследования, которые должны быть выполнены перед введением IMP, или при удобстве для пациента и в случае существующих возможностей исследовательского центра помещение в лечебное учреждение может быть запланировано на день -1 во второй половине дня/вечером для начала проведения всех обследований и тестов, которые должны быть выполнены перед введением IMP.

(b) В периоды 2 и 3 только проверяют на отсутствие инфекции и соблюдение ограничений исследования перед введением IMP.

(c) Анализ мочи на наличие наркотических веществ: амфетаминов/метамфетаминов, барбитуратов, бензодиазепинов, каннабиноидов, кокаина и опиатов.

(d) Антиген вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С, антитела к HIV1 и HIV2.

(e) Перед введением исследуемого лекарственного средства.

(f) Образцы крови должны быть собраны по меньшей мере в день -25 для получения результатов теста на аутоантитела (антитела к IA2 и антитела к GAD) до рандомизации.

(g) Рандомизацию пациентов в группу лечения и назначение им лечения выполняли с использованием централизованной системы назначения лечения.

(h) Назначение номера пациента при скрининге в день 1 (период 1), назначение пациентам набора для лечения, подлежащего применению, и отслеживание запасов лекарственного средства - в период 3, период завершения лечения и завершения исследования EOS - звонок в IXRS для отсева по результатам скрининга или исключения из исследования, при наличии таковых.

(i) Показатели жизненно важных функций (частоту сердечных сокращений и кровяное давление) измеряли после 10 мин. отдыха в положении лежа на спине.

(j) ЭКГ в 12 отведениях будут регистрировать после по меньшей мере 10 мин. в положении лежа на спине. Будет проводится автоматическое считывание.

(k) Гематологические исследования: содержание эритроцитов, гематокрит, уровень гемоглобина, содержание лейкоцитов с определением лейкоцитарной формулы (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, базофилы, эозинофилы), уровень тромбоцитов; биохимический анализ сыворотки крови: уровни натрия, калия, хлоридов, кальция, AST, ALT, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (GGT), общего и конъюгированного билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, альбумина, общего белка, общего холестерина, триглицеридов, креатинфосфокиназы (СРК), амилазы, липазы, и в момент скрининга определение только уровня кальцитонина для всех пациентов.

(l) У женщин, способных к деторождению (стадия Таннера ≥ 3 : 3), определение уровня бета-НСГ в сыворотке крови только в момент скрининга и анализ мочи на наличие беременности в каждый период лечения.

(m) Анализ мочи: уровни белков, глюкозы, клеток крови (эритроцитов/лейкоцитов), кетоновых тел, рН.

(n) Определение параметров фармакодинамики в центральной лаборатории.

(o) Только 2 теста: уровни глюкозы и С-пептида в плазме крови в состоянии натощак.

1.3. График процедур на протяжении периода 1.

День в рамках периода	D1 - период 1									
Ориентировочное время суток (a)	07:30 (a)	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	11:00	12:00	14:00	
Относительное время (теоретическое) введения IMP (b)	T0	T0,5	T1	T1,5	T2	T2,5	T3,5	T4,5	T6,5	
Помещение в лечебное учреждение (c)	←-----									
Выписка (d)										X
Критерии включения/исключения	X (k)									
Физикальное обследование	X (k)									X
Сбор сведений о сопутствующих лекарственных препаратах	←-----									
Вес тела	X (k)									
Анализ мочи на наличие наркотических веществ (e)	X (k)									
Проба на алкоголь	X (k)									
Антитела к ликсисенатиду (f)	X (k)									
Рандомизация (g)	X (k)									
Звонок в IXRS (h)	X (k)									
Приемы пищи		BR(i)						LU		
S.c. введение изучаемого медицинского продукта	X									
БЕЗОПАСНОСТЬ										
Измерение кровяного давления/частоты сердечных сокращений	X (k)				X					X
Измерение температуры тела	X (k)									
ЭКГ в 12 отведениях (j)	X (k)									X
Лабораторное исследование крови										
Анализ мочи										
Анализ мочи на наличие беременности (I)	X (k)									
Сбор данных о АЕ/SAE	←-----									
День в рамках периода	D1 - период 1									
Ориентировочное время суток (a)	07:30 (a)	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	11:00	12:00	14:00	
Относительное время (теоретическое) введения IMP (b)	T0	T0,5	T1	T1,5	T2	T2,5	T3,5	T4,5	T6,5	
ФАРМАКОКИНЕТИКА (PK)										
Образцы для определения PK	X (k)	X	X	X		X	X	X		X
ФАРМАКОДИНАМИКА (m)										
Уровень глюкозы в плазме крови	X (k)	X	X	X	X	X	X	X		
Уровни инсулина, C-пептида и глюкагона	X (k)	X	X	X		X	X	X		

(a) Ориентировочное время суток представляет собой приблизительное время, используемое для обеспечения четкого понимания временных рамок для введения доз, осуществления процедур и оценок. Первые тесты и обследование можно начинать с 07:30 до 9:00, и последующие моменты времени будут регулироваться по отношению к интервалам времени (т. е. T0,5, T1...) в рамках протокола.

(b) Время (доли часов в десятичной системе счисления) выражают по отношению к введению IMP.

(c) Планируется только один визит (в день 1) в рамках одного периода, предусматривающий проведение тестов и обследования, которые должны быть выполнены перед введением IMP, или при удобстве для пациента и в случае существующих возможностей исследовательского центра помещение в лечебное учреждение может быть запланировано на день -1 во второй половине дня/вечером для начала проведения всех обследований и тестов, которые должны быть выполнены перед введением IMP.

(d) Пациента выписывают при согласии исследователя.

(e) Анализ мочи на наличие наркотических веществ: амфетаминов/метамфетаминов, барбитуратов, бензодиазепинов, каннабиноидов, кокаина и опиатов.

(f) Только забор образцов крови.

(g) Рандомизацию пациентов в группу лечения и назначение им лечения выполняли с использованием централизованной системы назначения лечения.

(h) Назначение пациентам набора для лечения, подлежащего применению, и отслеживание запасов лекарственного средства.

(i) Прием стандартизированной жидкой пищи.

(j) ЭКГ в 12 отведениях будут регистрировать после по меньшей мере 10 мин в положении лежа на спине. Автоматическое считывание с преобразованием в цифровую форму для всех моментов времени, и в трех повторностях для исходного уровня в момент T0.

(k) Перед введением исследуемого лекарственного средства.

(l) У женщин, способных к деторождению (стадия Таннера \geq 3).

(m) Все параметры, как предполагается, измеряют в центральной лаборатории.

1.4. График процедур на протяжении периодов 2/3.

День в рамках периода	D1 - период 2/3								
Ориентировочное время суток (a)	07:30 (a)	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	11:00	12:00	14:00
Относительное время (теоретическое) введения IMP (b)	T0	T0,5	T1	T1,5	T2	T2,5	T3,5	T4,5	T6,5
Помещение в лечебное учреждение (c)	←-----								
Выписка (d)									X
Критерии включения/исключения	X (k)								
Физикальное обследование	X (k)								X
Сбор сведений о сопутствующих лекарственных препаратах	←-----								
Вес тела	X (k)								
Анализ мочи на наличие наркотических веществ (e)	X (k)								
Проба на алкоголь	X (k)								
Рандомизация									
Звонок в IXRS (f)									X
Приемы пищи		BR(g)						LU	
Введение изучаемого продукта	X								
БЕЗОПАСНОСТЬ									
Измерение кровяного давления/частоты сердечных сокращений	X (k)				X				X
Измерение температуры тела	X (k)								
ЭКГ в 12 отведениях (h)	X (k)								X
Лабораторное исследование крови									
Анализ мочи									
Анализ мочи на наличие беременности (i)	X (k)								
Сбор данных о AE/SAE	←-----								

День в рамках периода	D1 - период 2/3								
Ориентировочное время суток (a)	07:30 (a)	08:00	08:30	09:00	09:30	10:00	11:00	12:00	14:00
Относительное время (теоретическое) введения IMP (b)	T0	T0,5	T1	T1,5	T2	T2,5	T3,5	T4,5	T6,5
ФАРМАКОКИНЕТИКА (PK)									
Образцы для определения PK	X (k)	X	X	X		X	X	X	X
ФАРМАКОДИНАМИКА (j)									
Уровень глюкозы в плазме крови	X (k)	X	X	X	X	X	X	X	
Уровни инсулина, C-пептида и глюкагона	X (k)	X	X	X		X	X	X	

(a) Ориентировочное время суток представляет собой приблизительное время, используемое для обеспечения четкого понимания временных рамок для введения доз, осуществления процедур и оценок. Первые тесты и обследование можно начинать с 07:30 до 9:00, и последующие моменты времени будут регулироваться по отношению к интервалам времени (т. е. T0,5, T1...) в рамках протокола.

(b) Время (доли часов в десятичной системе счисления) выражают по отношению к введению IMP.

(c) Планируется только один визит (в день 1) в рамках одного периода, предусматривающий проведение тестов и обследования, которые должны быть выполнены перед введением IMP, ИЛИ при удобстве для пациента и в случае существующих возможностей исследовательского центра помещение в лечебное учреждение может быть запланировано на день -1 во второй половине дня/вечером для начала

проведения всех обследований и тестов, которые должны быть выполнены перед введением IMP.

(d) Пациента выписывают при согласии исследователя.

(e) Анализ мочи на наличие наркотических веществ: амфетаминов/метамфетаминов, барбитуратов, бензодиазепинов, каннабиноидов, кокаина и опиатов.

(f) Звонок в IXRS только в период 3 (или ранее в случае исключения из исследования).

(g) Прием стандартизированной жидкой пищи.

(h) ЭКГ в 12 отведениях будут регистрировать после по меньшей мере 10 мин. в положении лежа на спине. Автоматическое считывание с преобразованием в цифровую форму для всех моментов времени, и в трех повторностях для исходного уровня в момент T0.

(i) У женщин, способных к деторождению (стадия Таннера \geq 3).

(j) Все PD параметры, как предполагается, измеряют в центральной лаборатории.

(k) Перед введением исследуемого лекарственного средства.

2. (пропущено).

3. Список сокращений.

Определения фармакокинетических параметров представлены в разделе 9.3.5.

AE:	Нежелательное явление
ARAC:	Комитет по оценке аллергических реакций
ARAC:	Комитет по оценке аллергических реакций
BMI:	Индекс массы тела
CRF:	Регистрационная карта
CV:	Сердечно-сосудистая система
ЭКГ:	Электрокардиограмма
FSH:	Фолликулостимулирующий гормон
GAD:	Декарбоксилаза глутаминовой кислоты
GLP-1:	Глюкагоноподобный пептид-1
IA2:	Ассоциированный с инсулиномой белок
IMP:	Исследуемый медицинский продукт
IXRS:	Интерактивная система, обеспечивающая доступ путем голосового ответа и через интернет
MTC:	Медулярный рак щитовидной железы
PPG:	Уровень глюкозы после приема пищи
SD:	Стандартное отклонение
SEM:	Стандартная ошибка среднего значения
SU:	Сульфонилмочевина
T2DM:	Сахарный диабет 2 типа

4. Введение и обоснование.

4.1. Введение.

Ликсисенатид представляет собой аналог эксендина, обладающий агонистической активностью в отношении рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). В клинических исследованиях был установлен принципиальный терапевтический потенциал ликсисенатида в понижении уровня глюкозы в крови у пациентов с T2DM. Sanofi-Aventis приступила к подаче документов для регистрации на мировом уровне, в том числе к подаче заявки для получения регистрационного удостоверения (МАН) по централизованной процедуре в Европейском Союзе. В общей сложности были проведены или проводятся в настоящее время 42 клинических исследования, среди которых 24 исследования фазы 1, 5 исследований фазы 2 и 13 исследований фазы 3.

Масштабная программа фазы 3 (программа клинического испытания "GetGoal"), проводимая в 48 странах и примерно 900 исследовательских центрах, была инициирована для оценки безопасности и эффективности ликсисенатида. В программе "GetGoal" принимали участие более 4500 взрослых пациентов с T2DM (более 2700 из которых получали ликсисенатид). Эта программа включала 10 исследований продолжительностью в диапазоне от 12 до более 76 недель. Кроме программы GetGoal было завершено одно исследование фазы 3b, и в настоящее время проводится второе исследование фазы 3b и масштабное плацебо-контролируемое исследование для оценки исходов в отношении сердечно-сосудистой системы в ходе лечения с помощью ликсисенатида.

В исследованиях фазы 3, которые были завершены и проанализированы к настоящему времени

[брошюра исследователя клинического испытания AVE0010, последняя версия]:

была подтверждена эффективность ликсисенатида в отношении гликемического контроля; ликсисенатид был безопасен и хорошо переносился.

Как и ожидалось для агониста рецептора GLP-1, наиболее частые нежелательные явления по характеру были связаны с желудочно-кишечным трактом, в основном это была тошнота с низким процентом случаев рвоты и диареи. Большинство из этих явлений были временными, от слабой до умеренной интенсивности, и проходили самопроизвольно без последствий.

Сообщаемые явления гипогликемии в основном были от слабой до умеренной интенсивности. Частота возникновения была аналогичной плацебо при применении ликсисенатида в монотерапии. В исследовании EFC10887, в котором 70% пациентов получали фоновое лечение базальным инсулином в комбинации с сульфонилмочевинной (SU), процентная доля пациентов с симптоматической гипогликемией была более высокой с использованием ликсисенатида (42,9%) по сравнению с плацебо (23,6%). Однако в подгруппе пациентов, не получавших лечение с помощью SU, количество пациентов с симптоматической гипогликемией было подобным в группах плацебо и ликсисенатида (32,6% с ликсисенатидом и 28,3% с плацебо).

В сравнительном исследовании с эксенатидом (10 мкг два раза в сутки) значительно меньшее количество пациентов, получавших лечение с помощью 20 мкг ликсисенатида один раз в сутки, испытывали явления симптоматической гипогликемии (5,0% в группе ликсисенатида по сравнению с 14,6% в группе эксенатида). Ликсисенатид также характеризовался лучшей переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта, при этом меньшее количество пациентов испытывали тошноту или рвоту.

На сегодняшний день не было проведено клинических испытаний среди детей с ликсисенатидом.

Более подробная информация предоставлена в брошюре исследователя клинического испытания (1).

4.2. Обоснование.

4.2.1. Обоснование исследования.

До недавнего времени T2DM практически исключительно считался заболеванием взрослых. Соглашаясь с растущей распространенностью ожирения у детей, частота возникновения T2DM у детей и подростков значительно повысилась до отметки, что до одной трети всех новых случаев приходится на T2DM, диагностированный у подростков.

У детей/подростков T2DM обычно диагностируют в возрасте старше 10 лет, в промежутке от среднего до позднего периода полового созревания, когда вследствие физиологических изменений системы GH/IGF-1 развивается инсулинорезистентность. Аналогично взрослым, частота возникновения диабета 2 типа у детей/подростков является наиболее высокой у некоторых этнических популяций (например, американских аборигенов, афроамериканцев, азиатов/жителей тихоокеанских островов и людей испанского происхождения) (2).

Диабет представляет собой терапевтическую область, в которой, по мнению педиатрической рабочей группы ЕМА, должны проводиться научные исследования и разработка медицинских продуктов для детей. Диабет 2 типа может характеризоваться более ранним началом и более агрессивным течением у пациентов детского возраста; следовательно, они, по-видимому, будут подвергаться более высокому риску развития осложнений и нуждаются в наилучшем возможном гликемическом контроле на ранней стадии своего заболевания.

На сегодняшний день метформин обычно выбирают в качестве первой линии фармакотерапии в контроле T2DM у детей в возрасте более 10 лет и у подростков в дополнение к изменению рациона и физическим упражнениям (5, 6, 7). В рандомизированных испытаниях, проводимых с этой популяцией, было показано, что этот препарат действительно безопасен и эффективен (8). Тем не менее, у многих пациентов заболевание прогрессирует быстро, и контроля гипергликемии может стать недостаточно даже при максимально переносимых дозах метформина.

Поэтому авторы настоящего изобретения предложили оценить фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность/эффективность ликсисенатида в детской популяции.

4.2.2. Подлежащая исследованию популяция.

Подлежащая исследованию популяция включала пациентов с сахарным диабетом 2 типа, соблюдающих рацион и выполняющих физические упражнения, которые получали стабильное лечение метформинном или не получали его, в возрасте от 10 до 17 лет для детской популяции и от 18 до 65 лет для взрослой популяции. ВМІ будет составлять либо $> 25 \text{ кг/м}^2$ (взрослые), либо $\text{ВМІ} > 85^{\text{-го}}$ процентиля для возраста и пола (детская популяция).

4.2.3. Обоснование плана и оценка рисков.

Перекрестный, слепой и рандомизированный план позволяет повысить чувствительность к оценке истинных эффектов путем анализа различий между ликсисенатидом и плацебо у каждого участника с исключением влияния вариабельности между пациентами.

Субъекты с сахарным диабетом 2 типа, получавшие фоновую терапию метформинном (стабильную дозу $\pm 10\%$ по меньшей мере за 4 недели до рандомизации), могут быть включены, при этом данную терапию метформинном не будут менять на протяжении всего исследования. Поскольку средства для лечения,

стимулирующие высвобождение инсулина (например, сульфонилмочевины), требуют долгих периодов отмывки, пациентам, принимающим стимуляторы секреции инсулина, не будут предлагать участие.

Доза 10 мкг приводила к средним пиковым концентрациям в плазме крови, составляющим приблизительно 50 пг/мл, через приблизительно 2 часа после инъекции (1).

В исследовании фазы I однократные дозы ликсисенатида от 3 мкг снижали PPG у пациентов с T2DM, однако по меньшей мере 10 мкг ликсисенатида приводили к четкому ослаблению повышения уровня глюкозы в плазме крови, индуцированного приемом стандартизированной жидкой пищи через 1 час после введения дозы (исследование AVE0010A/01-016, подробности см. в брошюре исследователя клинического испытания (1)).

Период полувыведения ликсисенатида, который вводили взрослым пациентам с T2DM, составлял около 3-4 ч. Быстрое выведение ликсисенатида из кровотока после полного всасывания обеспечивает короткие периоды отмывки, составляющие 1 день. Вследствие этого, визит окончания исследования может проходить в течение недели.

Ликсисенатид исследовали на субъектах с сахарным диабетом 2 типа, при этом была отмечена его безопасность и переносимость, что позволило проводить дополнительные эксперименты с однократной дозой. Наиболее распространенными нежелательными эффектами при введении однократной дозы пациентам с сахарным диабетом 2 типа были головная боль, тошнота и реакции в участке инъекции. Поскольку опосредуемое GLP-1 высвобождение инсулина зависит от концентрации глюкозы в плазме крови и снижается вплоть до отсутствия при более низкой концентрации глюкозы, риск развития гипогликемии является очень ограниченным.

Госпитализация и тщательное наблюдение участников специалистами в исследовательском центре в день 1 обеспечивают максимальную защиту от последствий непредвиденных нежелательных явлений.

4.2.4. Обоснование выбора дозы, режима и продолжительности лечения.

Максимальная доза, оцениваемая в проводимой в настоящее время программе фазы III, составляет 20 мкг QD с предшествующей начальной дозой 10 мкг. В этом запланированном исследовании (PKD11475) доза 5 мкг соответствует 50% начальной дозы для взрослых. Рандомизацией будут обеспечивать, чтобы для какого-либо пациента первое лечение ликсисенатидом проводилось при уровне дозы 5 мкг.

Поскольку фармакодинамические эффекты ликсисенатида, такие как снижение PPG после пробного приема пищи, могут быть продемонстрированы даже после самого первого введения дозы, исследование с однократной дозой считается подходящим для сравнения фармакодинамических эффектов между взрослой и детской популяциями.

4.2.5. Обоснование конкретных параметров.

4.2.5.1. Уровень глюкозы в плазме крови после приема пищи после стандартизированного завтрака

Как известно, ликсисенатид обладает глюкозорегуляторными эффектами, в том числе усилением глюкозозависимой секреции инсулина, снижением секреции глюкагона, снижением потребления пищи и замедлением опорожнения желудка. После приема пищи желудочно-кишечный тракт регулирует скорость, с которой всасываются углеводы и питательные вещества, и, как известно, в нем высвобождаются регуляторные пептиды, которые стимулируют секрецию инсулина поджелудочной железой. Хотя скорость опорожнения желудка непосредственно не влияет на секрецию инсулина, она регулирует доставку питательных веществ в тонкую кишку и, следовательно, имеет важное влияние на временные рамки и величину отклонения уровня глюкозы в крови, за счет чего опосредованно модулирует секрецию инсулина.

Таким образом, кроме оценки уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи (первичная конечная точка), после приема стандартизированной пищи, цели исследования включали оценку эффектов ликсисенатида в отношении секреции инсулина, глюкагона и С-пептида.

4.2.5.2. Конкретные параметры безопасности.

Уровень амилазы и липазы: поскольку сообщалось о некоторых случаях острого панкреатита при приеме представленных на рынке агонистов GLP-1 (7), пациентов, у которых уровни амилазы и липазы превышают в 3 раза верхнюю границу нормы в момент скрининга, будут исключать из исследования, и у них будут контролировать уровни амилазы и липазы.

5. Цели исследования.

5.1. Первичные.

Изучить эффекты однократной подкожно вводимой дозы ликсисенатида, составляющей 5 мкг и 10 мкг, по сравнению с плацебо в отношении снижения уровня глюкозы после приема пищи (PPG), оцениваемого по площади под кривой зависимости концентрации глюкозы в плазме крови (AUC) после приема стандартизированной жидкой пищи (завтрака), в детской популяции (10-17 лет) с диабетом 2 типа и у взрослых в качестве контрольных лиц.

5.2. Вторичные.

Оценить как в детской, так и в взрослой популяциях:

фармакокинетические параметры ликсисенатида в плазме крови после подкожного введения возрастающих однократных доз;

максимальное отклонение PPG, а также изменения концентраций инсулина, проинсулина, С-пептида и глюкогона в плазме крови после приема стандартизированного завтрака; безопасность и переносимость.

6. План исследования.

6.1. Описание протокола.

В отношении графического изображения плана исследования/графиков процедур - обратитесь, пожалуйста, к графикам процедур в разделе 1.

Исследование представляет собой мультицентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, с однократной дозой, 3 периодами, 3 видами лечения, перекрестное в 6 последовательностях исследование фазы I с участием пациентов детского возраста и взрослых пациентов с диабетом 2 типа.

Исследование является двойным слепым по отношению к активному лечению по сравнению с плацебо. Данные об объеме исследуемого лекарственного средства (т. е. доза активного лекарственного средства, составляющая 5 мкг и 10 мкг, или соответствующего плацебо) не замаскированы.

Проводится 3 периода лечения с промежутком в 1-7 дней, при этом каждый период длится только один день (день 1) с ранним началом утром вплоть до начала второй половины дня. Однако в соответствии с возможностями исследовательского центра и при удобстве для пациента период можно начать в день -1 (вторая половина дня/вечер) для проведения всех обследований и тестов, которые должны быть выполнены перед введением ИМР и перед приемом стандартизированного завтрака (жидкой пищи). После обеда в день -1 пациенты должны оставаться в состоянии натощак в течение по меньшей мере 8 часов (не разрешается принимать еду и напитки за исключением воды) до стандартизированного пробного приема пищи в виде завтрака.

В каждый период лечения пациенты будут получать путем подкожной инъекции однократную дозу 5 мкг, или 10 мкг ликсисенатида, при этом 5 мкг предшествует уровню дозы 10 мкг, или соответствующий объем плацебо (50 мкл или 100 мкл), до стандартизированного пробного приема пищи.

Приводятся 6 последовательностей с 3 периодами лечения в группах 5 мкг ликсисенатида, 10 мкг ликсисенатида, плацебо (объем 50 мкл или 100 мкл) в качестве контроля, как описано в табл. 1.

Таблица 1. График рандомизации в исследуемой популяции (дети/взрослые)

Последовательность	Количество пациентов	Лечение в период 1	Лечение в период 2	Лечение в период 3
1	2	Ликсисенатид 5 мкг (50 мкл) т. е. 5 единиц*	Ликсисенатид 10 мкг (100 мкл) т. е. 10 единиц*	Плацебо (100 мкл) т. е. 10 единиц*
2	2	Ликсисенатид 5 мкг (50 мкл) т. е. 5 единиц*	Ликсисенатид 10 мкг (100 мкл) т. е. 10 единиц*	Плацебо (50 мкл) т. е. 5 единиц*
3	2	Плацебо (50 мкл) т. е. 5 единиц*	Ликсисенатид 5 мкг (50 мкл) т. е. 5 единиц	Ликсисенатид 10 мкг (100 мкл) т. е. 10 единиц*
4	2	Плацебо (100 мкл) т. е. 10 единиц*	Ликсисенатид 5 мкг (50 мкл) т. е. 5 единиц*	Ликсисенатид 10 мкг (100 мкл) т. е. 10 единиц*
5	2	Ликсисенатид 5 мкг (50 мкл) т. е. 5 единиц*	Плацебо (50 мкл) т. е. 5 единиц*	Ликсисенатид 10 мкг (100 мкл) т. е. 10 единиц*
6	2	Ликсисенатид 5 мкг (50 мкл) т. е. 5 единиц*	Плацебо (100 мкл) т. е. 10 единиц*	Ликсисенатид 10 мкг (100 мкл) т. е. 10 единиц*

* Число единиц указано на устройстве Opticlick®

6.1.1. Скрининговый период.

В целом скрининговый период можно начинать с дня -30 до дня -2 перед началом периода лечения. Однако забор образцов крови в лаборатории должен быть проведен с дня -30 до дня -25 для получения результатов (т. е. в отношении антител к GAD и антител к IA2) ко дню 1.

Сначала пациенты с диабетом 2 типа проходят скрининг с дня -30 до дня -2 (фаза скрининга), и те, кто соответствует всем критериям включения, являются кандидатами для окончательного выбора в день 1 (или день -1) в исследовательском центре (фаза включения). Пациенты, подлежащие включению в это исследование, представляют собой пациентов с диабетом 2 типа, диагностированных в пределах по меньшей мере 1 года для взрослых и по меньшей мере 3 месяцев для детской популяции перед моментом скринингового визита, а также пациентов, которые не получали лечение противогипергликемическим медицинским продуктом, отличным от метформина, при стабильной дозе ($\pm 10\%$) по меньшей мере за 4 недели до рандомизации (день 1) (см. раздел 7.2).

Первые показатели уровней HbA1c, глюкозы в плазме крови и С-пептида должны быть получены для проверки пациентов на соответствие критериям включения.

Пациенты, соответствующие всем критериям включения и не имеющие критериев исключения, признаются подходящими для периода лечения, начинающегося с дня 1.

6.1.2. Период лечения.

При удобстве для пациентов и в соответствии с возможностями исследовательского центра пациент может быть помещен в лечебное учреждение во второй половине дня или вечером в день -1 вплоть до начала второй половины дня в день 1.

После ужина в день -1 в рамках каждого периода лечения пациенты должны воздерживаться от приема пищи по меньшей мере 8 часов (не разрешается принимать еду и напитки за исключением воды) до введения IMP в день 1 в рамках каждого периода лечения.

В день 1 периода лечения 1 пациент будет проходить обследование для окончательного включения, и исходные показатели безопасности будут оценивать перед первым введением IMP и до стандартизованного пробного приема пищи в виде завтрака.

В день 1 в рамках каждого периода 1 пациенты будут произвольно распределены в одну из шести последовательностей лечения, состоящих из 3-периодного перекрестного исследования, разделенного периодами отмывки по меньшей мере от одного дня до 7 дней между каждым периодом (см. подробности в разделе 6.1.1).

В исследовательском центре будет назначено "независимое лицо" исключительно для введения IMP с целью предотвращения расслепления группы клинического исследования в ходе проведения исследования. Однако должны быть разрешены действия, которые не подвержены любой систематической ошибке, например, ввод данных в формы, заполненные группой клинического исследования, проверка положения электродов для ЭКГ и т. д.

Одну однократную SC дозу следующего средства для лечения будут вводить в рамках каждого периода лечения:

одну дозу 5 мкг ликсисенатида (50 мкл, 5 единиц, указанных на Opticlick®);

одну дозу 10 мкг ликсисенатида (100 мкл, 10 единиц, указанных на Opticlick®);

50 мкл раствора плацебо (5 единиц, указанных на Opticlick®) или 100 мкл раствора плацебо (10 единиц, указанных на Opticlick®).

В рамках каждого периода лечения, прежде чем покинуть CRO или исследовательский центр, у пациентов будут определять профиль концентрации глюкозы в плазме крови по 8 моментам времени, профиль концентрации инсулина по 7 моментам времени, уровни С-пептида и глюкагона и фармакокинетический профиль по 8 моментам времени вплоть до 6,5 ч. после введения IMP, а также проводить оценки безопасности.

6.1.3. Визит окончания исследования.

Визит окончания исследования должен быть запланирован на D2 - D7 периода 3.

Что касается процедуры, которой нужно следовать в случае окончательного прекращения лечения исследуемым продуктом, обратитесь, пожалуйста, к разделу 11.

6.2. Продолжительность участия в исследовании

6.2.1. Продолжительность участия в исследовании для каждого пациента.

Продолжительность скрининга: от 25 (забор образцов крови для тестирования аутоантител) до 30 дней.

3 периода лечения: только от 1 дня (1 день лечения) до 2 дней (если пациент будет поступать в день -1) каждый.

Период отмывки между каждым периодом: по меньшей мере от 1 дня до 7 дней.

Окончание исследования: 1-6 дней после последнего введения дозы (D2 - D7 после периода 3).

Общая продолжительность исследования с момента скрининга для пациента: от 4 до максимум 7 недель.

Однако участие пациента может быть продлено в случае проблем безопасности (см. раздел 10.3.3.1).

6.2.2. Определение конца клинического испытания (для всех пациентов).

Конец клинического испытания определяют как день, когда последний пациент/пациентка завершают свой последний запланированный визит по протоколу.

6.3. Исследовательские комитеты.

6.3.1. Комитет по оценке аллергических реакций.

Поскольку ликсисенатид представляет собой пептид, который потенциально может вызывать аллергические реакции, был создан Комитет по оценке аллергических реакций (ARAC). ARAC представляет собой комитет экспертов в области аллергологии, независимый от спонсора и исследователей, осуществляющий оценку аллергических реакций или реакций, подобных аллергическим, которые могут встречаться в ходе исследования. Целью деятельности ARAC является установление, не допуская промедления, всех аллергических или возможных аллергических явлений. ARAC ослеплен в отношении исследуемого вида лечения.

Иногда могут наблюдаться временные реакции в участке инъекции, имеющие природу раздраже-

ния, которые не требуют вмешательства и имеют сомнительное значение. Эти реакции не должны считаться аллергическими реакциями.

Практически все симптомы, перечисленные в "Дополнительной форме для аллергических реакций" CRF, представляют собой возможные нежелательные реакции, которые могут быть аллергическими по природе и могут требовать рассмотрения после медицинского мнения, исключающего другую этиологию, кроме аллергии.

Нежелательные явления, которые могут представлять аллергическую реакцию (например, генерализованный зуд, зуд в носу, припухлость в участке инъекции, покраснение, уртикарная сыпь, припухлость губ, глаз, лица, языка, рук, ног, ощущение комка в горле, трудности при глотании, охриплость, изменение высоты голоса, неспособность говорить, стридорозное дыхание, сдавленность в груди, свистящее дыхание и т. д.), следует рассматривать как сообщаемые на дополнительной форме для аллергических реакций.

Нежелательные явления, которые явно не имеют аллергической природы (например, местные реакции в участке инъекции), не следует регистрировать на дополнительной форме для аллергических реакций.

ARAC рассматривает сообщаемые случаи, а также определяет природу явлений, подтверждает аллергическую природу или ставит альтернативный диагноз на основании информации, сообщаемой исследователем. В подробном регламенте описаны процедуры ARAC.

7. Выбор пациентов.

7.1. Запланированное количество пациентов.

Двенадцать (12) пациентов детского возраста и 12 взрослых пациентов с диабетом подлежат включению для конечной оценки фармакодинамики.

7.2. Критерии включения.

Пациенты, соответствующие всем следующим критериям, будут рассматриваться для включения в исследование. Демографические данные I 01. Соответствие возрастным требованиям для детской популяции: от ≥ 10 лет до < 18 лет, по меньшей мере с 3 пациентами менее 15 лет и не больше 3 пациентами возрастом от 16 до 18 лет (см. ниже в табл.2).

Таблица 2. Определение подгрупп для детской популяции

Диапазон возраста (лет)	Количество пациентов детского возраста (n=12)
Диапазон возраста от ≥ 10 до < 15	от 3 до 10
Диапазон возраста от ≥ 15 до < 16	от 1 до 8
Диапазон возраста от ≥ 16 до < 18	от 1 до 3

Соответствие возрастным требованиям для взрослых: от ≥ 18 до < 65 лет.

I 02. BMI > 85 -го перцентиля для возраста и пола у детей, вес тела > 50 кг (приложение A); BMI от > 25 кг/м² до ≤ 37 кг/м² для взрослых.

Состояние здоровья.

I 03. Пациенты мужского и женского пола с сахарным диабетом 2 типа по определению WHO (уровень глюкозы в плазме крови натощак ≥ 7 ммоль/л (126 мг/дл) или уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл)), диагностированным в пределах по меньшей мере 1 года для взрослых и по меньшей мере 3 месяцев для детской популяции во время скринингового визита, которые принимали метформин (стабильную дозу $\pm 10\%$ по меньшей мере за 4 недели до рандомизации) или не принимали его.

I 04. Уровень HbA1c от $\geq 7\%$ до $\leq 10\%$ в момент скрининга.

I 05. Уровень C-пептида натощак в момент скрининга $> 0,6$ нг/мл.

I 06. Отрицательный результат в тесте на антитела к ассоциированному с инсулиновой белку (IA2) и аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD).

I 07. Менструирующие женщины должны иметь отрицательный результат теста на наличие беременности (бета-НСГ в сыворотке крови) для включения (стадия Таннера ≥ 3).

I 08. Женщины, способные к деторождению (в том числе девочки, ведущие активную половую жизнь), должны применять способ двойной контрацепции на протяжении всего исследования согласно решению исследователя, за исключением случаев, если им проводили стерилизацию по меньшей мере за 3 месяца до момента скрининга или они находятся в состоянии менопаузы. Принятые способы двойной контрацепции включают применение высокоэффективного способа предупреждения беременности (внутриматочное устройство или гормональная контрацепция) в дополнение к одному из следующих контрацептивных средств: (1) презерватив; (2) диафрагма или шеечный/маточный колпачок; (3) спермицид (СРМР/ICH/286/95, с изменениями).

Примечание: менопаузу определяют как пребывание в возрасте более 60 лет или от 45 до 60 лет и

наличие аменореи в течение по меньшей мере 2 лет с уровнем FSH в плазме крови > 30 МЕ/л.

Нормативно-правовое регулирование.

I 09. Взрослый пациент предоставляет письменное информированное согласие до проведения какой-либо процедуры, связанной с исследованием, а несовершеннолетних обеспечивают формой информированного согласия, которую подписывает родитель(родители) пациента/законный представитель. Кроме того, их обеспечивают формой согласия, которую подписывает несовершеннолетний пациент, или формой информированного согласия, которую подписывает совершеннолетний или зрелый несовершеннолетний (определяется местным законодательством).

I 10. Покрывается системой медицинского страхования, где это применимо, и/или в соответствии с рекомендациями действующего национального законодательства, касающегося медико-биологических исследований (при необходимости адаптируется к конкретным странам).

I 11. Не контролируется никакими административными или юридическими структурами.

7.3. Критерии исключения.

7.3.1. Критерии исключения, связанные с методологией исследования.

E 01. Для женщин, беременность (определенная по положительному результату анализа мочи на наличие беременности), кормление грудью.

E 02. Диабет, отличный от диабета 2 типа.

E 03. Метаболический ацидоз в анамнезе, в том числе диабетический кетоацидоз в пределах 1 года до скрининга.

E 04. Гемоглобинопатия или гемолитическая анемия.

E 05. Инфаркт миокарда, инсульт или сердечная недостаточность, требующая госпитализации, в анамнезе в пределах 6 месяцев до момента скрининга, присутствие в анамнезе или наличие клинически значимой диабетической ретинопатии, присутствие в анамнезе или наличие макулярного отека, который, вероятно, потребует лазерного лечения в пределах периода исследования.

E 06. Сердечно-сосудистое, печеночное, неврологическое, эндокринное заболевание, активно растущая злокачественная опухоль или другое заболевание основной системы организма, или пациенты с короткой ожидаемой продолжительностью жизни, обеспечивающие трудности выполнения протокола или интерпретации результатов исследования (пациенты, имеющие нормальную функцию щитовидной железы, которые получают заместительную терапию, будут включены в случае стабильной дозировки тироксина в течение по меньшей мере трех месяцев до скринингового визита).

E 07. Для взрослых, неконтролируемая или не в достаточной степени контролируемая гипертензия в момент скрининга с систолическим или диастолическим кровяным давлением в состоянии покоя >160 мм рт. ст. или >95 мм рт. ст. соответственно.

E 08. Для детей, отклоняющиеся от нормы уровни кровяного давления, большие или равные 90-му перцентилю, скорректированному по перцентилю для возраста, пола и роста (приложение B).

E 09. Положительный результат в тесте на ассоциированный с инсулиномой белок (IA2) и аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD).

E 10. Любые клинически значимые отклонения от нормы в показателях физикального обследования, лабораторных тестов или показателях жизненно важных функций в момент скрининга, которые по мнению исследователя или любого соисследователя будут препятствовать безопасному завершению исследования.

E 11. Получение продуктов из крови или плазмы крови в течение 3 месяцев до момента скрининга.

E 12. Работа исследователем или любым соисследователем, фармацевтом, координатором исследования, другим сотрудником штата исследования или связанным с ними, непосредственно участвующим в выполнении протокола.

E 13. Пациенты, которых исследователь или любой соисследователь считает непригодными для этого исследования по какой-либо причине (например, невозможность соответствия специальным требованиям протокола, таким как посещение запланированных визитов, неспособность осуществлять самоинъекции и т. д.)

E 14. Применение других пероральных или инъекционных противодиабетических или гипогликемических средств, отличных от метформина (например, ингибитора альфа-глюкозидазы, эксенатида, ингибиторов DPP-IV, инсулина и т. д.), в течение 3 месяцев до момента скрининга.

E 15. Применение системных глюкокортикоидов (за исключением форм для местного применения или ингаляции) в течение одной недели или более в пределах 3 месяцев до момента скрининга.

E 16. Для детей, известная аллергия на местные анестетики (например, Emla®, крем Elamax®, этилхлорид).

E 17. Вероятность необходимости осуществления лечения в ходе фазы скрининга и фазы лечения с помощью лекарственных средств, не допускаемых протоколом клинического исследования.

E 18. Применение любого исследуемого лекарственного средства в течение 3 месяцев до скрининга.

7.3.2 Критерии исключения, связанные с современным уровнем знаний о ликсисенатиде и/или метформине

Критерии исключения, связанные с ликсисенатидом.

Е 19. Клинически значимый случай заболевания желудочно-кишечного тракта, ассоциированного с продолжительной тошнотой и рвотой, включая без ограничения гастропарез и гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание, требующее медицинского лечения, в пределах 6 месяцев до момента скрининга.

Е 20. Любое предшествующее лечение ликсисенатидом.

Е 21. Аллергическая реакция на любой агонист GLP-1 в прошлом (например, эксенатид, лираглутид) или на метакрезол.

Е 22. Панкреатит неизвестной этиологии, хронический панкреатит, панкреатэктомия, хирургическое вмешательство на желудке/в области желудка, воспалительные заболевания кишечника в анамнезе.

Е 23. Случаи медуллярного рака щитовидной железы (МТС) или генетических состояний, которые предрасполагают к МТС (например, синдромы множественной эндокринной неоплазии), в личном или семейном анамнезе.

Е 24. Известная в анамнезе наркотическая или алкогольная зависимость в пределах 6 месяцев до момента скрининга.

Е 25. Результаты лабораторных исследований в момент скрининга.

У взрослых.

Уровень АЛТ, превышающий в >3 раза верхнюю границу нормального лабораторного диапазона.

Уровень общего билирубина, превышающий в >1,5 раз верхнюю границу нормального лабораторного диапазона (за исключением случая синдрома Жильбера).

Уровень гемоглобина <11 г/дл, и/или уровень нейтрофилов <1500/мм³, и/или уровень тромбоцитов <100000/мм³.

У детей.

Превышение в анализах крови почечных показателей (сывороточный креатинин >1,0 мг/дл) и/или печеночных показателей (АЛТ, АСТ и/или билирубин) в >2 раза верхней границы нормы (ULN) в соответствии с возрастом.

Уровень гемоглобина <11 г/дл, и/или уровень нейтрофилов <1500/мм³, и/или уровень тромбоцитов <100000/мм³.

У взрослых/детей.

Уровень кальцитонина ≥ 20 пг/мл.

Уровень амилазы и/или липазы, превышающий в 3 раза верхнюю границу.

Положительный результат в любом из следующих тестов: поверхностный антиген вируса гепатита В (HBs Ag), антитела к вирусу гепатита С (антитела к HCV), антитела к вирусам иммунодефицита человека 1 и 2 (Ab к HIV1 и HIV2).

Е 26. Положительная проба на алкоголь.

Критерии исключения, связанные с фоновой терапией (т.е. метформином).

Е 27. Почечная недостаточность у взрослых, определенная с клиренсом креатинина <60 мл/мин с использованием формулы Кокрофта-Голта (см. приложение С).

Пациент не может быть включен в данное исследование более одного раза (т.е. рандомизирован дважды).

8. Виды лечения.

8.1. Рацион и физические упражнения.

Образ жизни и терапию путем изменения рациона, предусмотренные до момента скрининга, следует продолжать во время исследования аналогичным образом. Консультации по режиму питания и образу жизни должны предоставляться сертифицированным диетологом или другим квалифицированным специалистом по питанию (например, эксперт в области диабета и т.д.) и должны соответствовать рекомендациям международного или местного руководства (в отношении распределения калорий между углеводами, белками и жирами, физических упражнений и т.д.) для пациентов с диабетом 2 типа.

В каждый из 3 периодов лечения взрослые пациенты и пациенты детского возраста поглощать пищу в рамках стандартизированного пробного приема пищи через 30 мин после введения IMP для оценки уровня глюкозы натощак и после приема пищи.

Для взрослых и детей прием пищи в виде стандартизированного завтрака представляет собой напиток объемом 400 мл (Ensure Plus® Drink, Abbott). Он содержит 600 ккал и состоит из 53,8% углеводов, 16,7% белков и 29,5% жиров (см. подробности в приложении D).

Состав и количество стандартизированного приема пищи должны быть идентичными в рамках каждого периода лечения.

Стандартизированный прием пищи для всех взрослых пациентов и пациентов детского возраста должен осуществляться в течение 15-минутного периода.

8.2. Исследуемый медицинский продукт.

8.2.1. Ликсисенатид/плацебо.

Фармацевтическая форма ликсисенатида: стерильный водный раствор для подкожной (s.c.) инъекции в стеклянном картридже на 3 мл, содержащий 300 мкг активного ингредиента (т.е. 100 мкг/мл), глицерин, тригидрат ацетата натрия, метионин, мета-крезол, HCl/NaOH и воду для инъекций.

Лекарственное средство-контроль: соответствующее плацебо, водный раствор для подкожной инъекции.

Путь и способ введения: подкожная инъекция с применением инъекционного устройства типа шприц-ручка (OptiClik®). Инъекцию ликсисенатида будет выполнять специалист, имеющий опыт в s.c, в клиническом отделении. Введение будет глубоким s.c, с чередованием левой и правой переднебоковых и левой и правой заднебоковых частей брюшной стенки. В пределах данных областей местоположение следует изменять (чередовать) каждый раз во избежание кожной реакции в участке инъекции.

Доза исследуемого медицинского продукта (ИМП) ликсисенатида, рассчитанная на одно введение: одна инъекция утром в день 1 каждого периода.

Временные рамки: ликсисенатид будут вводить около 07:30 утра в состоянии натощак (завтрак будут принимать через 30 мин после инъекции).

Для точного введения дозы объема ликсисенатида и плацебо шприц-ручка OptiClik® должна быть отрегулирована по единицам, как описано в таблице 1.

ИМП ликсисенатид будет предоставляться спонсором.

8.2.2. Описание инъекционного устройства OptiClik®.

Инъекционное устройство типа шприц-ручка (OptiClik®) с иглами Optifine 8™ (8 мм ×31G) от Ypsomed предоставляются каждому исследовательскому центру для выполнения инъекций ликсисенатида или соответствующего ему плацебо, при этом они специально промаркированы для применения в исследовании ("ликсисенатид") в соответствии с применимыми нормативными требованиями. Процедура эксплуатации инъекционного устройства типа шприц-ручка и методика введения ликсисенатида приведены в конкретном руководстве.

О проблемах, связанных с устройством типа шприц-ручка или картриджами (неисправности), необходимо сообщать спонсору или поставщику посредством процедуры, изложенной в форме Жалобы на качество лекарственного средства (РТС), которая описана в отдельном руководстве.

8.2.3. График введения доз.

В соответствии со схемой рандомизации (раздел 6.1) предполагается, что дозу ликсисенатида, рассчитанную на одну инъекцию, или объем плацебо (день 1) будут вводить за 30 мин.до завтрака, и для точного введения доз введение будут осуществлять согласно единицам шприца-ручки OptiClik® следующим образом:

5 мкг ликсисенатида=05 единиц, указанных на OptiClik® (= 50 мкл);

10 мкг ликсисенатида=10 единиц, указанных на OptiClik® (= 100 мкл);

50 мкл (0,05 мл) плацебо=05 единиц, указанных на OptiClik®;

100 мкл (0,10 мл) плацебо=10 единиц, указанных на OptiClik®.

8.3. Неисследуемые медицинские продукты.

Допустимая фоновая терапия (т. е. только метформин) не рассматривается в качестве неисследуемого медицинского продукта.

8.4. Описание способов ослепления.

Исследуемый продукт ликсисенатид и плацебо нельзя различить.

Назначение лечения (в день 1 каждого периода) будут проводить двойным слепым методом и в соответствии с рандомизационным списком. Коды для вида лечения будут присваивать в соответствии с процедурой Sanofi-Aventis.

В целях ослепления введение в исследовательском центре ликсисенатида или соответствующего ему плацебо, следовательно, будет проводить независимое лицо, которое не является членом группы клинического исследования в CRO или исследовательском центре. Это "неослепленное" лицо не должно участвовать в действиях, которые могут привести к систематическим ошибкам в результате осведомленности о назначенном лечении (например, в оценках АЕ, доступ к данным фармакодинамики). Однако должны быть разрешены действия, которые не подвержены любой систематической ошибке, например, забор образцов крови, регистрация показателей жизненно важных функций, ЭКГ и т.д.

В шприцы-ручки OptiClik® будут помещать картриджи, содержащие либо ликсисенатид, либо плацебо, в исследовательском центре. Кроме того, ликсисенатид или соответствующее ему плацебо будут вводить в разных дозах, что является также причиной разных объемов. Объем, который необходимо ввести инъекцией (см. раздел 8.2.3), должен быть отрегулирован на шприц-ручке OptiClik®, и он известен "неослепленному" лицу, ответственному за выполнение инъекции. "Неослепленное" лицо, ответственное за введение, будет регулировать объем, который нужно ввести инъекцией, на шприц-ручке OptiClik® непосредственно перед осуществлением инъекции.

Представители ARAC будут рассматривать и выносить решение в отношении аллергических реакций или реакций, подобных аллергическим, слепым способом.

Образцы, собранные на протяжении периодов лечения ликсисенатидом, будут анализировать только в отношении концентраций в плазме крови. Поэтому биоаналитик(биоаналитики) в Sanofi-Aventis, ответственные за определение концентраций ликсисенатида в плазме крови, будут неослеплены в отношении кода рандомизации. Результаты этих оценок не будут предоставляться персоналу, участвующему

в исследовании, пока продолжается исследование, за исключением случаев неотложных проблем безопасности.

8.5. Способ распределения пациентов в группу лечения.

При скрининговом визите процедуру присвоения номера пациента будут начинать только после предоставления письменного информированного согласия взрослыми пациентами, подлежащими включению, или предоставления формы информированного согласия, подписанной одним из родителей (обоими родителями) пациента/законным представителем пациента, подлежащего включению, а также предоставления формы согласия или формы информированного согласия, подписанной пациентом детского возраста (см. критерий включения I 09).

Затем исследователь или специалист должны связаться с IXRS и предоставить определенную информацию в систему (например, дату рождения/возраст пациента, получал ли он(она) фоновую терапию пероральными или инъекционными противодиабетическими лекарственными средствами, отличными от метформина: да/нет...). Интерактивная система, обеспечивающая доступ путем голосового ответа и через интернет (IXRS) обеспечит, что включение в исследование детей будет контролироваться с точки зрения обязательности привлечения по меньшей мере 3 пациентов детского возраста от 10 до 15 лет, по меньшей мере 1 пациента детского возраста от 15 до 16 лет и не более 3 пациентов детского возраста более 16 лет (критерий включения I 01).

Если критерии отвечают вышеизложенному утверждению, IXRS будет назначать назначаемого по возрасту номеру пациента в соответствии с хронологическим порядком включения. Номер пациента будет представлять собой 9-разрядный номер пациента, образованный из 3 компонентов (XXX-001-XXX), из которых первые 3 разряда представляют собой номер страны (например: в случае исследовательского центра в Германии: 276; Мексике: 484; Южной Африке: 710; Великобритании: 826; США: 840) средние 3 разряда представляют собой номер исследовательского центра (начиная с 001) и последние 3 разряда представляют собой назначаемый по возрасту номер пациента в пределах исследовательского центра. Номер пациента остается неизменным на протяжении исследования и позволяет идентифицировать пациента на протяжении всего исследования.

В день 1 периода 1 исследователь или специалист будет контактировать с IXRS и должен предоставить системе следующую информацию: номер пациента, возраст и отрицательный результат теста на антитела к GAD и антитела к IA2: да/нет. Если пациент соответствует всем критериям включения/исключения, данный пациент будет считаться рандомизированным. Рандомизированный пациент определяется как пациент, который зарегистрирован, который соответствует всем критериям включения/исключения и которому присвоен его/ее номер набора для лечения.

Рандомизационный список номеров наборов для лечения создается централизованно Sanofi. Рандомизационный список будет предоставляться Sanofi разработчику IXRS. Назначение номера набора для лечения пациентам будет осуществляться с помощью IXRS. Пациенты будут получать IMP в соответствии с их рандомизационным номером набора для лечения.

Рандомизационное соотношение будет составлять 1:1 для 2 уровней дозы ликсисенатида (5 мкг и 10 мкг) и 1:1 для объемов плацебо (50 мкл и 100 мкл) и 2:1 для каждой дозы ликсисенатида относительно каждого объема плацебо.

Порядок введения 3 исследуемых лекарственных средств (5 мкг ликсисенатида, 10 мкг ликсисенатида, 100 мкл плацебо или 50 мкл плацебо), как определено в рандомизационном плане, определяли с применением централизованной системы назначения лечения (IXRS) в день 1 первого периода после оценок безопасности перед первой инъекцией IMP. "Независимое лицо" (см. раздел 6.1.2) будет вводить первое средство лечения в рамках исследования в день 1 в каждый период исследования, придерживаясь письменной информации, полученной от IXRS. CRO или исследовательский центр будут обращаться к IXRS в конце последнего периода.

Потенциальные пациенты замены будут иметь другой идентификационный номер (т. е. 500+номер замененных пациентов). Каждый пациент будет получать одинаковую последовательность лечения (одинаковый порядок лечения, что и для выведенного пациента).

Примечания: Рандомизация пациента должна происходить как можно ближе к первому введению IMP. Параметрами в начальный период времени будут параметры, полученные непосредственно перед рандомизацией.

8.6. Упаковка и инструкция по применению.

Картриджи (т. е. одноразовая часть OptiClik®) будут применяться по одному в каждый период лечения, и они упакованы в коробки для нескольких средств лечения. Каждая коробка на пациента будет содержать 3 картриджа для инъекций (для применения 1 картриджа на период лечения для однократного введения).

Коробка для средства лечения, содержащая три картриджа, показана на фиг. 2.

Схема распределения описана в графике процедур на протяжении исследования (обратитесь, пожалуйста, к разделу 1.3 и разделу 1.4).

Содержание инструкции по применению соответствует региональным нормативной спецификации и требованиям.

8.7. Условия хранения и срок хранения.

Все коробки с исследуемыми лекарственными средствами будут храниться в подходящей безопасной и закрытой на замок комнате под ответственностью исследователя или других уполномоченных лиц (например, фармацевтов), и должны быть доступны только для уполномоченного круга лиц.

Перед первым применением исследуемые продукты (картриджи) следует хранить при температуре от +2 до +8°C (от 36°F до 46°F), защищенными от света, и нельзя замораживать.

После применения картриджи следует сохранять. В день 1 каждого периода лечения следует заменить новый картридж. Одну шприц-ручку OptiClik® на пациента будут применять для 3 однократных инъекций.

8.8. Раскрытие кода рандомизации на протяжении исследования.

Пожалуйста, обратитесь к разделу 9.5.

В случае нежелательного явления (АЕ) код не будет раскрываться за исключением обстоятельств, при которых знание IMP необходимо для лечения пациента. По возможности перед раскрытием кода следует связаться с мониторинговой командой или медицинским экспертом спонсора.

Исследователям не предоставляются никакие материалы для раскрытия кода. В случае каждого пациента раскрытие кода может осуществляться исследователем путем связывания с системой IXRS.

Материалы для раскрытия кода также хранятся в форме, служащей для "системы 24-часовой готовности"; но эту систему следует применять только в самых исключительных случаях (т. е. при недоступности системы IXRS или невозможности связаться с исследователем и/или штатом исследовательского центра). Клиническая мониторинговая команда Sanofi-Aventis будет сообщать исследователям о доступности материалов для раскрытия регионального кода.

Карта пациента, включающая соответственный телефонный номер "системы 24-часовой готовности", будет предоставлена каждому пациенту, который принимает участие в исследовании.

Если ослепление раскрыто, исследователь будет документировать дату открытия и причину раскрытия кода в первичных данных.

В случае раскрытия кода ослепления лечение с помощью исследуемого продукта ликсисенатида (или плацебо) следует окончательно прекратить, и с пациентом обходятся в соответствии с процедурой, описанной в разделе 11.4. Исследователь должен задокументировать дату, время суток и причину раскрытия кода. В случае SAE необходимо следовать инструкциям для сообщения сведений о SAE (обратитесь, пожалуйста, к разделу 10.2.2).

8.9. Ответственность.

Исследователь, клинический фармацевт исследовательского центра или другой персонал, которому разрешено хранить и выдавать ликсисенатид, соответствующее ему плацебо и шприц-ручку Opticlick® (называемые исследуемым медицинским продуктом) будут ответственны за то, чтобы используемый в клиническом исследовании IMP надежно хранился, как указано спонсором и в соответствии с применимыми нормативными требованиями.

Все IMP будут выдавать в соответствии с назначением исследователя, и ответственность исследователя состоит в том, чтобы удостовериться, что поддерживается аккуратная запись выданных и возвращенных IMP.

О любой проблеме качества, отмеченной при получении или применении ликсисенатида и соответствующего ему плацебо, предоставленных спонсором (недостаток состояния, упаковки, внешнего вида, соответствующей документации, инструкции по применению, срока годности и т.д.) или OptiClick® нужно незамедлительно оповестить спонсора, который будет инициировать порядок подачи и рассмотрения жалоб.

Потенциальный дефект качества IMP, предоставляемого спонсором, может быть предметом инициирования процедуры отзыва со стороны спонсора. В данном случае исследователь будет нести ответственность за незамедлительное решение любого запроса, сделанного спонсором, с тем чтобы отозвать IMP и устранить потенциальные опасности.

Ни при каких обстоятельствах исследователь не будет поставлять ликсисенатид и соответствующее ему плацебо, предоставляемые спонсором, третьим лицам, не будет разрешать использовать IMP, предоставляемый спонсором, иначе, чем это предусмотрено протоколом данного клинического исследования, или распоряжаться IMP, предоставляемым спонсором, каким-либо другим образом.

8.10. Сопутствующее лечение.

Конкретные виды лечения, которые продолжались до начала исследования и/или назначались или изменялись на протяжении исследования, должны быть зарегистрированы в CRF и первичных данных (обратитесь, пожалуйста, к разделу 12.2).

8.10.1. Сопутствующая терапия диабета.

Могут быть включены пациенты с фоновой терапией метформином при стабильной дозе ($\pm 10\%$) на протяжении по меньшей мере 4 недель до рандомизации). Следует сохранять неизменную дозу метформина на всем протяжении исследования. Его следует вводить в соответствии с одобренной инструкцией по применению.

8.10.2. Запрещенная сопутствующая терапия.

Следующие лекарственные средства (уже перечисленные в качестве критериев исключения, см. раздел 7.3) не разрешены во время исследования (вплоть до визита окончания исследования).

1. Любые другие как пероральные, так и инъекционные противодиабетические или гипогликемические средства, отличные от метформина (например, ингибитор альфа-глюкозидазы, эксенатид, ингибиторы DPP-IV, инсулин, TZD, SU и т. д.).

2. Прием системных глюкокортикоидов (за исключением форм для местного применения или ингаляции), вводимых на протяжении одной недели или более, следует прекратить за 3 месяца до момента скрининга.

8.10.3. Разрешенная сопутствующая терапия.

Любое терапевтическое средство, не относящееся к запрещенной сопутствующей терапии, описанной выше, разрешено, и его следует регистрировать в первичных данных (обратитесь, пожалуйста, к 12.2) и e-CRP.

Примечание: что касается пероральных средств лечения, эффективность которых зависит от пороговых концентраций; таких как контрацептивы (пилюли) и антибиотики, пациентам следует посоветовать принимать такие терапевтические средства по меньшей мере за 1 час до инъекции исследуемого лекарственного средства или приблизительно через 11 часов после инъекции исследуемого лекарственного средства.

8.11. Учет и соблюдение требований лечения.

Независимое лицо, предусмотренное исследовательским центром (см. раздел 8.4), будет документировать даты, время и дозу каждой самоинъекции ликсисенатида и плацебо и суточную дозу вводимого перорально метформина, при наличии таковой, и будет заполнять соответствующую "Форму регистрации средств лечения".

Мониторинговая команда курирует исследование, затем проверяет данные CRF путем сравнения их с датой и временем введения IMP.

8.12. Возвращение и/или ликвидация средств лечения.

Сверка исследовательских медицинских продуктов должна осуществляться в исследовательском центре или CRO фармацевтом или другим предусмотренным персоналом и мониторинговой командой с применением форм регистрации средств лечения и документироваться в ведомости отслеживания запаса IMP центра, визированной фармацевтом/исследователем и мониторинговой командой.

Письменное разрешение на ликвидацию будет давать команда клинического исследования после доведения до конца сверки IMP. Данную ликвидацию можно осуществлять в исследовательском центре, в зависимости от особенностей IMP и региональных требований, или IMP можно возвращать спонсору для ликвидации.

9. Оценка исследуемого медицинского продукта.

9.1. Фармакодинамика.

Все параметры фармакодинамики будут определяться центральной лабораторией. Будет предоставлена детальная информация в отношении забора, контроля и анализа образцов.

Концентрации глюкозы в плазме крови.

Концентрации инсулина, С-пептида и глюкагона в плазме крови (см. график процедур на протяжении исследования и график процедур на протяжении исследования в отношении подробного графика проведения оценок).

9.1.1. Способы оценок.

Образцы для определения уровня глюкозы, инсулина, С-пептида и глюкагона в плазме крови следует отбирать в предварительно заданные моменты времени и определять уровни с помощью специфических валидированных анализов. Точное время сбора образцов должно быть зарегистрировано в CRF. Специальные процедуры для хранения и транспортировки образцов для анализа фармакодинамики будут описаны в отдельном техническом руководстве, предоставляемом центральной лабораторией.

9.1.2. Параметры фармакодинамики.

9.1.2.1. Первичный параметр(ы).

GLU-AUC_{0:30-4:30 ч.} после каждой дозы ликсисенатида (5 мкг, 10 мкг) в сравнении с плацебо

GLU-AUC_{0:30-4:30 ч.} площадь под профилем концентрации глюкозы в плазме крови в зависимости от времени с момента начала приема стандартизированного завтрака (через 30 мин. после инъекции IMP, и уровень глюкозы в плазме крови перед приемом пищи=T_{0,5}) до 4 ч спустя (T_{4,5}), с вычитанием значения перед приемом пищи. AUC будут рассчитывать с применением правила трапеций.

9.1.2.2. Вторичный параметр(ы).

Отклонение уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи (PPG) после введения каждой дозы ликсисенатида (5 мкг, 10 мкг) в сравнении с плацебо: отклонение PPG будут рассчитывать на основании разницы между максимальным уровнем после приема стандартизированного завтрака и уровнем перед ланчем минус уровень глюкозы в плазме крови перед приемом пищи (T_{0,5}).

AUC_{0:30-4:30 ч.} концентраций инсулина, С-пептида и глюкагона после каждой дозы ликсисенатида (5 мкг, 10 мкг) в сравнении с плацебо:

площадь под профилем концентрации лекарственного вещества в крови в зависимости от времени с момента начала приема стандартизированного завтрака (через 30 мин после инъекции IMP, и уровень глюкозы в плазме крови перед приемом пищи= $T_{0,5}$) до 4 часов спустя ($T_{4,5}$). AUC будут рассчитывать с применением правила трапеций.

9.1.3. График проведения оценок.

Сроки проведения оценок можно найти в графике процедур на протяжении периода (обратитесь, пожалуйста, к разделу 1.3 и разделу 1.4).

Таблица 3. Количество образцов

	Уровень глюкозы в плазме крови	Уровень инсулина, С-пептида	Уровень глюкагона
От пациента/скрининг	1	1 ^a	0
От пациента за период	8	7	7
Всего от пациента	25	22	21
Всего за исследование, n= 24 пациента ^b	600	528	504

^a только уровень С-пептида, ^b нужно добавить пациентов замены, если таковые имеются.

9.2. Безопасность.

9.2.1. Демографические характеристики в начальный момент времени.

В состав демографических характеристик в начальный момент времени будут входить следующие.

1. Возраст (лет).
2. Рост (см).
3. Индекс массы тела.
4. Пол.
5. Определение стадии Таннера (только скрининг).

Стадии Таннера представляют собой стадии (5 стадий) физического развития у детей, подростков и взрослых (9, (10)). Стадии определяют физические параметры развития на основании внешних первичных и вторичных половых признаков, таких как размер молочных желез, гениталий и развитие оволосения лобка. Вследствие естественной изменчивости отдельные лица проходят через стадии Таннера с различными скоростями, в зависимости, в частности, от сроков полового созревания. Стадии Таннера будут применять для содействия определению женщин со способностью к деторождению во время физикального обследования при скрининге.

6. Диабет в анамнезе, включая:

дату постановки диагноза диабета 2 типа,

в случае совместного введения метформина, дату начала лечения метформином, суточную дозу метформина в начальный момент времени.

9.2.2. Оценка безопасности в начальный момент времени и на протяжении исследования.

В состав исследований переносимости в начальный момент времени и на протяжении исследования будут входить следующие.

1. Физикальное обследование (включает по меньшей мере: выслушивание сердца и легких; подсчет пульса на периферических артериях; зрачковый, коленный, ахиллов и подошвенный рефлексы; осмотр периферических лимфоузлов и живота).

2. Вес тела (кг).

3. Температура тела (°C).

4. Показатели жизненно важных функций (частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое кровяное давление, измеряемое после 10 мин отдыха в положении лежа на спине).

5. Лабораторные тесты (в состоянии натощак для образцов крови):

гематологическое исследование: содержание эритроцитов, гематокрит, уровень гемоглобина, содержание лейкоцитов с определением лейкоцитарной формулы (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты), число тромбоцитов;

биохимический анализ:

электролиты плазмы/сыворотки крови: натрий, калий, хлорид, кальций,

функция печени: уровни AST, ALT, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, общего и конъюгированного билирубина, почечная функция: уровень мочевины, креатинина,

метаболизм: уровень глюкозы, альбумина, общих белков, общего холестерина, триглицеридов,

потенциальная токсичность для мышц: уровень

креатинфосфокиназы, поджелудочная железа: уровень амилазы и липазы,

уровень кальцитонина (маркер с-клеточных опухолей щитовидной железы) только в момент скрининга.

6. Уровень β -HCG в сыворотке крови только в момент скрининга у женщин с способных к деторо-

ждению (стадия Таннера \geq 3).

7. Анализ мочи на наличие беременности для менструирующих женщин перед каждым периодом лечения.

8. Уровень фолликулостимулирующего гормона (FSH), в соответствующих случаях, в момент скрининга для подтверждения постменопаузного статуса.

9. Серологические исследования: антиген вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С, антитела к HIV 1 и HIV2.

10. Только в момент скрининга: исследование сыворотки крови на антитела к островковым клеткам и антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD); уровни С-пептида и HbA1c натощак.

11. Анализ мочи: уровни белков, глюкозы, эритроцитов, лейкоцитов, кетоновых тел и pH.

Качественный: тест с индикаторной полоской следует осуществлять на свежесобранной порции для качественного обнаружения с применением полоски с реагентом.

Количественный: количественные измерения уровня глюкозы, белка, содержания эритроцитов и лейкоцитов будут нужны в том случае, когда тест образца мочи показывает положительный результат в отношении любого из вышеперечисленных параметров по тесту мочи с индикаторной полоской (например, для подтверждения любого положительного результата при тесте с индикаторной полоской с помощью количественного измерения).

12. Анализ мочи на наличие наркотических веществ: амфетаминов/метамфетаминов, барбитуратов, бензодиазепинов, каннабиноидов, кокаина и опиатов.

13. Проба на алкоголь в выдыхаемом воздухе.

14. Будут отслеживаться нежелательные явления, самостоятельно сообщаемые пациентом или наблюдаемые исследователем.

15. Стандартную ЭКГ в 12 отведениях регистрируют после по меньшей мере 10 минут в положении лежа на спине с применением устройства для электрокардиограммы. Electroды будут размещать в одинаковом положении для каждой записи ЭКГ на всем протяжении исследования (места прикрепления отведений будут маркировать несмываемой ручкой).

Каждая ЭКГ представляла собой 10-секундную запись из 12 отведений одновременно, в результате чего получали следующее.

Одну распечатку ЭКГ в 12 отведениях (25 мм/с, 10 мм/мВ) с частотой сердечных сокращений, PR, QRS, QT, оценкой автоматической коррекции QTc (с помощью устройства для ЭКГ), включающую дату, время, инициалы и номер пациента, подпись врача-исследователя и по меньшей мере 3 комплекса для каждого отведения. Медицинское заключение исследователя и автоматические значения будут регистрироваться в e-CRF. Данная распечатка будет оставаться в исследовательском центре.

Предупреждение для каждого периода: во всех случаях совмещения измерений показателей жизненно важных функций, ЭКГ и отбора образцов крови для фармакокинетики, фармакодинамики или оценки безопасности будет соблюдаться следующий порядок: ЭКГ, определение жизненно важных функций, фармакодинамика, фармакокинетика и затем образцы для оценки безопасности. Чтобы не нарушить точные сроки отбора образцов для фармакокинетики (обратитесь к графику процедур в отношении допускаемого отклонения временного интервала для образцов исследования фармакодинамики и фармакокинетики), другие измерения будут проводить накануне запланированного времени. График проведения оценок следует адаптировать к плану исследования.

9.2.3. Антитела к ликсисенатиду.

Будут собирать образцы плазмы крови от всех пациентов, чтобы определить антитела к ликсисенатиду только в день 1/период 1 перед первым введением исследуемого лекарственного средства. Процедуры для сбора, хранения и транспортировки будут предоставлены в отдельном руководстве.

Таблица 4. Количество образцов плазмы крови для определения антител к ликсисенатиду

	Антитела к ликсисенатиду
Всего на пациента (один раз D1/P1)	1
Всего для пациентов (n=24)	24

Таблица 5. Биоаналитический способ

Аналит	Антитела к ликсисенатиду
Основное вещество	Плазма крови
Методика анализа	BIACore
Нижняя граница количественного определения	граничное значение
Диапазон анализа	не актуально
Объем анализируемого образца	100 мкл
Место проведения биоанализа	Отдел фармакокинетики, безопасности и исследований на животных (DSAR), Sanofi Aventis, Франкфурт
Эталонный способ	RPSMPK-DOH0754-BM1-EN-E01

9.3. Фармакокинетика.

9.3.1. Моменты времени отбора образцов.

Моменты времени отбора образцов крови можно найти в графике процедур на протяжении периода (обратитесь, пожалуйста, к разделу 1.3 и разделу 1.4).

9.3.2. Количество образцов для фармакокинетических исследований.

Таблица 6. Количество образцов плазмы крови для AVE0010 PK

AVE0010	
От пациента за период	8
Всего от пациента (x3 периода)	24
Всего для пациентов n=24 (до 36)	24* 24= 576 (до 864)

9.3.3. Процедура обработки образцов для фармакокинетических исследований.

Процедуры для сбора, хранения и транспортировки будут предоставлены в отдельном руководстве.

9.3.4. Биоаналитические способы.

Все образцы плазмы крови на ликсисенатид от пациентов, получающих ликсисенатид, анализировали, как описано в таблице 7, при нижней границе количественного определения.

Таблица 7. Обзор биоаналитического способа

Аналит	Ликсисенатид
Основное вещество	Плазма крови
Методика анализа	"Сэндвич"-ELISA с двумя антителами
Нижняя граница количественного определения	5,5 пг/мл
Объем анализируемого образца	120 мкл
Место проведения биоанализа	Biomarker/Biologicals, DSAR, Sanofi Aventis, Франкфурт
Эталонный способ	DOH1154

9.3.5. Фармакокинетические параметры.

Будет документироваться концентрация ликсисенатида в плазме крови в заранее определенные моменты времени.

Фармакокинетические параметры будут рассчитывать с применением некомпартментных методов для концентраций ликсисенатида в плазме крови после введения однократной дозы. Параметры будут включать без ограничений следующее.

Таблица 8. Перечень фармакокинетических параметров и определений

Параметры	Лекарственное средство/аналит	Основное вещество	Определение/расчет
C_{max}	AVE0010	Плазма крови	Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови
t_{max}	AVE0010	Плазма крови	Время до достижения C_{max}
AUC_{last}	AVE0010	Плазма крови	Площадь под кривой концентрации в плазме в зависимости от времени
			рассчитывали при помощи метода трапеций от нулевого времени до реального времени
			Площадь под кривой концентрации в плазме в зависимости от времени экстраполировали до бесконечности в соответствии со следующим уравнением:
AUC	AVE0010	Плазма крови	$AUC = AUC_{last} + \frac{C_{last}}{\lambda_z}$
			(C_{last} представляет собой последнюю поддающуюся количественному определению концентрацию, а λ_z представляет собой константу скорости терминальной фазы). Значения с процентной долей экстраполяции >20% не будут учитываться в описательных статистиках

9.4. Объем отбираемых образцов крови.

Приблизительный общий объем отбираемых образцов крови у детей составляет 144 мл (приблизительный вследствие отбрасываемой крови при установке катетера в каждый период). Количество объема крови на визит не будет превышать 46 мл (самое большое в период 1). Приблизительный общий объем отбираемых образцов крови у взрослых составляет 144 мл (приблизительный вследствие отбрасываемой крови при установке катетера в каждый период).

9.5. Меры для защиты ослепления испытания.

С целью выдачи и введения IMP, а также биоаналитической оценки РК и образцов в отношении антител к ликсисенатиду следующие лица будут неослепленными (обратитесь к разделу 8.8 в отношении процедуры выдачи IMP, ограниченной независимым местным лицом из CRO/исследовательского центра). Копия рандомизационного списка будет предоставляться только биоаналитику, ответственному за измерения концентрации ликсисенатида.

В случае нежелательного явления исследователю следует раскрывать код только в исключительных обстоятельствах, когда знание исследовательского продукта необходимо для лечения пациента (обратитесь к разделу 8.8).

Без сомнения, из соображений безопасности, код лечения будет открытым для сообщения органам здравоохранения о любой предполагаемой непредвиденной серьезной нежелательной реакции (SUSAR), т. е. любом серьезном нежелательном явлении, которое является как непредвиденным (на основании брошюры исследователя), так и обоснованно ассоциировано с применением IMP в соответствии с мнением одного из исследователя и/или спонсора).

ARAC ослеплен для экспертизы случаев аллергии и реакций, подобных аллергическим (обратитесь, пожалуйста, также к разделу 6.3.1).

Все лица в Sanofi-Aventis и в любом CRO, вовлеченные в исследование, включая лабораторных экспертов и, наконец, экспертов по фармакодинамическим исследованиям, будут ослеплены в отношении кода рандомизации.

10. Безопасность пациентов.

Исследователь является главным лицом, ответственным за принятие всех клинически значимых решений, касающихся проблем безопасности.

Если это сочтут необходимым, мнение специалиста следует рассматривать, не допуская промедления (например, острая почечная недостаточность, судороги, кожные высыпания, ангионевротический отек, остановка сердца, изменения на электрокардиограмме и т. д.).

В случае дерматологических поражений в дополнение к быстрой рекомендации дерматолога настоятельно рекомендуется осуществление фотографической фиксации.

10.1. Мониторинг нежелательных явлений.

Все явления будут контролировать, и будут сообщать о них в соответствии со всеми действующими предписаниями, и будут включать их в окончательный отчет о клиническом исследовании.

10.2. Определения нежелательных явлений.

10.2.1. Нежелательное явление.

Нежелательное явление (AE) представляет собой любое неблагоприятное медицинское явление у пациента, которому ввели фармацевтический продукт, и которое необязательно должно иметь причинно-следственную связь с данным лечением.

Слабое = отсутствие изменений повседневной деятельности и не требует обязательного корректирующего/симптоматического лечения.

Умеренное = мешает нормальной повседневной деятельности и/или требует обязательного корректирующего/симптоматического лечения.

Тяжелое = препятствует повседневной деятельности и требует обязательного корректирующего/симптоматического лечения.

10.2.2. Серьезное нежелательное явление.

Серьезным нежелательным явлением (SAE) является любое неблагоприятное медицинское явление, которое при какой-либо дозе:

приводит к смерти, или

представляет угрозу для жизни, или

(примечание: термин "представляет угрозу для жизни" в определении "серьезный" относится к явлению, при котором пациент подвергался риску смерти в момент явления; он не относится к явлению, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если было бы более тяжелым)

требует госпитализации в стационаре или продолжения действующей госпитализации, или

приводит к стойкой или значительной инвалидизации/утрате трудоспособности, или

представляет собой врожденную аномалию/врожденный порок развития, или

представляет собой важное с медицинской точки зрения явление:

медицинское и научное мнение должно учитываться при решении вопроса о том, подходит ли экспресс-отчетность в других ситуациях, таких как важные медицинские явления, которые непосредственно могут не представлять угрозу для жизни или не приводят к смерти или госпитализации, однако могут

подвергать риску пациента или могут требовать осуществления вмешательства для предотвращения одного из других исходов, перечисленных в определении выше.

Примечание: примерами таких явлений является интенсивная терапия в отделении оказания неотложной помощи или дома в отношении аллергического бронхоспазма, форм дискразии крови, судорог, $ALT > 3 \times ULN$ + уровень общего билирубина $> 2 \times ULN$ или повышения уровня $ALT > 10 \times ULN$ без клинических проявлений, или развития лекарственной зависимости или лекарственного злоупотребления.

Открытие информации о SUSAR спонсором описано в разделе 9.5.

10.3. Обязанность исследователя, касающаяся отчета об оценке безопасности.

10.3.1. Общее руководство для сообщения о нежелательных явлениях.

Все АЕ, независимо от серьезности или связи с IMP, охватывающие промежуток времени от подписания формы информированного согласия до окончания исследования, как определено протоколом, следует регистрировать на соответствующей странице(ах) или в окне(ах) регистрационной карты для указанных пациентов. Для пациентов, не прошедших скрининг, регистрация в регистрационной карте осуществляется только в случае SAE, встречающегося на протяжении скринингового периода, или в случае АЕ, когда некоторые процедуры скрининга подвергают пациента угрозам безопасности (например, любое вещество, вводимое в качестве предварительного лечения или для фенотипирования, выполняемые инвазивные тесты или прерывание привычного лечения).

По возможности следует сообщать диагноз или отдельный синдром, а не симптомы. Исследователь должен указать дату возникновения, интенсивность (см. определения в разделе 10.2.1), действие, предпринятое в отношении IMP, назначенное корректирующее лечение/терапию, дополнительные проведенные исследования (например, в случае дерматологических поражений, необходимы фотографии), исход и мнение исследователя, существует ли обоснованная вероятность того, что АЕ было вызвано IMP.

С целью обеспечения безопасности пациентов исследователь должен предпринять соответствующие меры для отслеживания всех АЕ до тех пор, пока не завершится клиническое выздоровление и результаты лабораторных исследований вернутся к норме, или до тех пор, пока не стабилизируется прогрессирование, или до наступления смерти. Это может подразумевать, что наблюдения будут продолжаться после последнего запланированного согласно протоколу визита, и что мониторинговая команда может запросить дополнительные исследования.

Если лечение прекращено преждевременно, наблюдения за пациентом будут продолжаться до конца исследования для такого пациента, как определено протоколом.

Отклонения от нормы лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций или ЭКГ следует регистрировать как АЕ, только если:

они являются симптоматическими, и/или
требуют либо корректирующего лечения, либо консультации, и/или
приводят к прекращению лечения с помощью IMP/NIMP или изменению дозировки, и/или
удовлетворяют критерию серьезности, и/или
определены как AESI.

10.3.2. Руководства для сообщения о серьезных нежелательных явлениях.

В случае SAE исследователь должен немедленно предпринять следующие действия.

Данные первые 4 пункта списка должны применяться в случае, когда используют бумажную регистрационную карту.

ВВЕСТИ информацию, связанную с серьезным нежелательным явлением, в соответствующие окна e-CRF; при этом система будет автоматически посылать уведомление мониторинговой команде после подтверждения исследователя в рамках e-CRF или после стандартной отсрочки.

ПЕРЕСЛАТЬ (предпочтительно с помощью факса или электронной почты) фотокопию всех проведенных обследований и даты, в которые данные обследования проводились, представителю мониторинговой команды, чье имя, номер факса и адрес электронной почты указаны на протоколе клинического испытания. Следует быть внимательным,

следя за тем, чтобы идентификация пациента была защищена и идентификационные сведения пациента в клиническом испытании были должным образом упомянуты на копии первичной документации, предоставляемой спонсору. Для результатов лабораторных исследований включают нормальные диапазоны лабораторных показателей.

Все дальнейшие обновления данных, согласно обстоятельствам, следует регистрировать в e-CRF, и дополнительную документацию, а также дополнительную информацию (относительно данных лабораторных исследований, сопутствующих лекарственных препаратов, статуса пациента и т. д.) следует пересылать (по факсу или электронной почте) мониторинговой команде в пределах 1 рабочего дня с момента получения сведений. Кроме того, следует предпринять любую попытку для дальнейшего документирования в пределах недели (7 дней) после первоначального уведомления любого серьезного нежелательного явления, которое является смертельным или представляет угрозу для жизни.

Запасной план применяют (с применением движения бумажных носителей), когда система e-CRF не работает.

Следующие 3 пункта списка будут применяться в случае, когда e-CRF используют для запасного

плана.

ПЕРЕСЛАТЬ (предпочтительно по факсу или электронной почте) подписанную и датированную соответствующую страницу(ы) в регистрационной карте представителю мониторинговой команды, чье имя, номер факса и адрес электронной почты указаны на протоколе клинического испытания.

ПРИКРЕПИТЬ фотокопию всех проведенных обследований и даты, в которые данные обследования проводили. Следует быть внимательным, следя за тем, чтобы идентификация пациента была защищена и идентификационные сведения пациента в клиническом испытании были должным образом упомянуты на копии первичной документации, предоставляемой спонсору. Для результатов лабораторных исследований включают нормальные диапазоны лабораторных показателей.

Всю дополнительную документацию следует отправлять мониторинговой команде в пределах 1 рабочего дня с момента получения сведений. Кроме того, следует предпринять все усилия для дальнейшего документирования в пределах недели (7 дней) после первоначального уведомления любого серьезного нежелательного явления, которое является смертельным или представляет угрозу для жизни.

О любом SAE, привлечшем внимание исследователя в любой момент времени после окончания исследования для пациента, и которое рассматривается исследователем как вызванное IMP с обоснованной вероятностью, следует сообщать мониторинговой команде.

10.3.3. Руководства для сообщения о нежелательных явлениях, представляющих особый интерес.

Необходимость в специальном мониторинге, документации и контроле AESI описана в данном разделе.

Для каждого определенного нежелательного явления, представляющего особый интерес, тщательно рассматривается необходимость в сборе дополнительной конкретной информации, которая будет оказывать влияние на исследование и/или структуру регистрационной карты, как, например:

- представляющее интерес предсуществующее состояние или образ жизни, связанные с нежелательным явлением (например, привычки, фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и т. д.);
- ожидаемый перечень ассоциированных признаков и симптомов;
- мероприятия по коррекции (например, прекращение лечения, сопутствующее лечение и т. д.);
- мероприятия по диагностике (например, результаты теста(ов) или процедуры(процедур) и т. д.);
- дополнительные описательные факторы;
- осложнения.

10.3.3.1. Сообщение о нежелательных явлениях, представляющих особый интерес, с немедленным уведомлением.

В случае AESI с немедленным уведомлением спонсора необходимо информировать немедленно (т. е. в пределах 1 рабочего дня), как указано в руководстве по уведомлению о SAE, описанному в разделе 10.3.2, даже если они не удовлетворяют критерию серьезности, с применением соответствующих страниц регистрационной карты (подлежит пересылке) или окон в e-CRF.

Повышение уровня $ALT \geq 2 \times ULN$ (обратитесь к соответствующей карте принятия решений в приложении А) $QTc \geq 500$ мс.

В случае удлинения интервала QTc (автоматическое измерение) ≥ 500 мс, подтвержденного считыванием вручную исследователем или врачом, делегированным исследователем, с применением формулы Фридеричиа для корректировки QT, пациент должен быть помещен под наблюдение в специальной обстановке. Введение исследуемого медицинского продукта должно быть остановлено и собраны соответствующие образцы крови. Последующий мониторинг ЭКГ затем должен выполняться на регулярной и клинически надежной основе до тех пор, пока интервал QTc не вернется к безопасному значению, как определено исследователем по соглашению со спонсором. *

Беременность.

Беременность, произошедшая у пациентки-женщины, включенной в клиническое испытание. Беременность будет регистрироваться как нежелательное явление, представляющее особый интерес, с немедленным уведомлением во всех случаях. Она будет квалифицироваться как серьезное нежелательное явление, только если будет соответствовать одному из критериев серьезности.

В случае беременности применение IMP следует или необходимо прекратить.

Последующее наблюдение беременности будет обязательным до тех пор, пока не будет определен ее исход.

Передозировка IMP с клиническими проявлениями.

Передозировка (случайная или намеренная) IMP представляет собой явление, предполагаемое исследователем и определенное как по меньшей мере двукратное превышение предполагаемой дозы в пределах предполагаемого терапевтического интервала, скорректированное в соответствии с тестируемым лекарственным средством.

20.3.3.2. Сообщение о нежелательных явлениях, представляющих особый интерес, без немедленного уведомления.

Передозировка IMP без клинических проявлений (обратитесь к разделу 10.3.3.1).

Симптоматическая гипогликемия (см. определение ниже) с сопутствующим уровнем глюкозы в

плазме крови <60 мг/дл (3,3 ммоль/л) или ассоциированная с быстрой утилизацией после перорального введения углевода, если не доступно измерение уровня глюкозы в плазме крови.

Симптоматическая гипогликемия определена как явление с клиническими симптомами, которые, как полагают, обусловлены эпизодом гипогликемии (например, потливость, учащенное сердцебиение, чувство голода, беспокойство, тревога, утомляемость, раздражительность, головная боль, снижение концентрации, сонливость, нарушение психики или зрения, транзиторные сенсорные или двигательные нарушения, спутанность сознания, судороги или кома).

О симптомах с ассоциированным измерением уровня глюкозы в крови ≥ 60 мг/дл (3,3 ммоль/л) не следует сообщать как о гипогликемии.

В настоящем исследовании будет допускаться возможность самостоятельного измерения уровня глюкозы в крови (SMBG) во всех случаях, когда пациенты будут ощущать симптомы гипогликемии. Пациенты должны быть проинструктированы в отношении измерения уровней глюкозы в плазме крови до введения глюкозы или потребления углеводов.

О симптоматической гипогликемии следует сообщать как о нежелательном явлении. Ее следует регистрировать в CRF в специальной форме AE для симптоматической гипогликемии. Дополнительную информацию следует собирать в специальной добавочной форме для явления симптоматической гипогликемии.

Тяжелая симптоматическая гипогликемия.

Тяжелая симптоматическая гипогликемия определяется как явление с клиническими симптомами, которые, как полагают, обусловлены гипогликемией, при котором пациент нуждается в помощи другого лица, поскольку пациент не может лечить себя в связи с острым неврологическим нарушением, непосредственно возникающим в результате явления гипогликемии, и она характеризуется одним из следующего:

явление, которое было ассоциировано с уровнем глюкозы в плазме крови ниже 36 мг/дл (2,0 ммоль/л);

если не доступно измерение уровня глюкозы в плазме крови, то явление было ассоциировано с быстрой утилизацией после перорального введения углевода, внутривенного введения глюкозы или введения глюкагона.

Определение тяжелой симптоматической гипогликемии включает все эпизоды, при которых неврологическое нарушение было достаточно тяжелым, чтобы препятствовать самостоятельному лечению, и которые тем самым, как считается, подвергали пациентов риску причинения вреда себе или окружающим. Нужно отметить, что "нуждается в помощи" означает, что пациент(ка) не может сам(а) оказать себе помощь. Случаи, когда кто-либо с добрых побуждений по личной инициативе помогает пациенту, когда это не является необходимым, не квалифицируются как "нуждается в помощи".

Тяжелая симптоматическая гипогликемия будет квалифицироваться как SAE, только если она удовлетворяет критериям SAE.

Подозрение на панкреатит.

В случае тяжелой непрекращающейся боли в животе, которая может иррадиировать в спину, зачастую с характерными признаками в зависимости от положения, с возможным возникновением тошноты, рвоты, лихорадки и лейкоцитоза, следует провести дополнительные измерения уровней амилазы и липазы. Диагноз панкреатит можно предполагать также, если другие причины боли в животе исключены (т. е. заболевание желчного пузыря и т. д.), и наблюдаются повышенные уровни амилазы и/или липазы, и кроме того наблюдаются изменения поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании и/или СТ или MRI (с контрастом, согласно обстоятельствам).

Должны быть измерены уровни панкреатических ферментов (амилаза, липаза).

> Если значения уровней амилазы и липазы превышают 2-кратную ULN, измерения необходимо повторить в пределах 7 дней.

> Если значения уровней амилазы и липазы превышают 3-кратную ULN, измерения необходимо повторить в пределах 48 ч. Если значение остается выше 2-кратной ULN, его следует повторять каждую неделю, пока оно не станет ниже, чем 2-кратная ULN. Повышения уровней амилазы и липазы без ассоциированных клинических симптомов следует сопровождать гастроэнтерологической оценкой с дополнительной визуализацией, согласно обстоятельствам. Всю лабораторную или клиническую документацию следует собирать. Как только будут обнаружены признаки, симптомы и результаты исследований, изучающих подозрение на панкреатит (например, результаты лабораторных исследований, отчеты визуализации, оценки гастроэнтеролога и т. д.), связанные с подозрением на панкреатит, исследователь должен задокументировать и сообщить о них в специальной форме e-CRF.

В случае постановки диагноза острый панкреатит приме исследуемого средства лечения и других потенциально подозрительных лекарственных средств следует прекратить и обеспечить последующее клиническое наблюдение пациента.

Аллергическая или подобная аллергической реакция.

В случае, если пациент испытывает аллергическую реакцию или подобную аллергической реакцию, об этом нужно сообщать как о нежелательном явлении. Дополнительную информацию собирают в спе-

циальных формах для аллергических реакций. Рассмотрение аллергической или возможной аллергической реакции будет осуществлять Комитет по оценке аллергических реакций (ARAC, раздел 6.3.1).

10.3.4. Руководство по контролю отклонений от нормы специфических лабораторных показателей.

Как только пациент включен в клиническое испытание, следующие отклонения от нормы лабораторных показателей должны отслеживаться, документироваться и контролироваться.

Нейтропения.

Тромбоцитопения.

Острая почечная недостаточность.

Подозрение на рабдомиолиз.

10.4. Обязанности спонсора.

На протяжении хода исследования спонсор будет сообщать ускоренным способом о следующем.

Обо всех SAE, которые как являются непредвиденными, так и по меньшей мере обоснованно связаны с IMP (SUSAR), органам здравоохранения, ERJB/IEC соответственно обстоятельствам и исследователям.

Обо всех SAE, которые являются ожидаемыми и по меньшей мере обоснованно связаны с IMP, органам здравоохранения в соответствии с региональными правилами.

11. Операции по исключению пациента из исследования.

Следует определить основание причины для отмены лечения.

11.1. Перечень критериев отмены лечения.

Обратитесь к разделу 10.3.

Беременность будут приводить к окончательному прекращению лечения во всех случаях (обратитесь к разделу 10.3.3.1).

11.2. Причины отмены лечения.

Пациенты могут отказаться от лечения, если они решат поступить таким образом, в любой момент времени и по любой причине, или это может быть решение исследователя.

11.3. Замены пациентов.

Пациент, который преждевременно прекращает свое участие в исследовании средства для лечения после начала начального периода и который получил исследуемое лекарственное средство, может быть заменен, чтобы получить, если это возможно, 12 завершивших лечение пациентов на популяцию. В случае прекращения лечения в связи с возникновением АЕ замена будет обсуждаться исследователем и спонсором. Пациенты замены должны соответствовать всем критериям включения и исключения.

Пациенты замены будут иметь другой номер пациента, путем добавления 500 к номеру замененного пациента.

11.4. Процедура последующего наблюдения в случае отмены лечения.

Все отмены лечения в исследовании должны быть зарегистрированы исследователем на соответствующих страницах регистрационной карты или в окнах e-CRF, если они считаются подтвержденными.

При возможности у пациентов следует провести оценку с применением процедуры, запланированной для визита окончания лечения, включая выязтие образца для фармакокинетических исследований, соответственно обстоятельствам.

В случае любого пациента, который отказался возвращаться в исследовательский центр, исследователю следует приложить все усилия для повторного установления контакта с пациентом (например, связаться с семьей пациента или частным врачом, посмотреть доступные регистры или базы данных здравоохранения) и определить его/ее состояние здоровья, включая по меньшей мере сведения о том, жив ли он/она. Попытки установить контакт с таким пациентом должны быть задокументированы в медицинской карте пациента (например, время и даты попыток телефонного контакта, квитанция об отправлении заказного письма).

Пациенты, отказавшиеся от исследования, не должны повторно включаться в исследование. Их номера включения и лечения не должны использоваться повторно.

12. Процедуры исследования.

12.1. Расписание визитов.

Исследование состоит из скринингового периода до 4 недель с последующими 3 периодами рандомизированного, двойного слепого, перекрестного лечения с промежутком 1-7 дней. Каждый период будет длиться только один день (но если все обследования и тесты, которые должны быть выполнены перед дозировкой в день 1, невозможно выполнить, будет осуществляться визит в день -1 (вторая половина дня) при удобстве пациента и возможностях исследовательского центра (например, помещение в лечебное учреждение/размещение на одну ночь перед днем 1 в каждый период)).

В каждый период лечения пациенты будут получать путем подкожной инъекции одну дозу, составляющую либо 5 мг, либо 10 мг ликсисенатида, при этом 5 мг предшествует уровню дозы 10 мг, или соответствующий объем плацебо (50 мкл или 100 мкл). Визит окончания лечения запланирован между днем 2 и днем 7 периода лечения 3.

Все визиты в клинику (день 1) следует проводить утром примерно в одно и то же время.

12.1.1. Процедуры скрининга.

Процедуры скрининга будут проводить в пределах 30 дней до включения, но забор образцов крови

следует осуществлять не позднее дня -25 для получения результатов до рандомизации (день 1).

В случае исследуемой детской популяции.

При этом первом контакте исследование будет разъяснено родителям пациента или законному опекуну (далее "родитель"). Родитель получит устную информацию о целях и способах данного исследования, его ограничениях и рисках и продолжительности исследования. Письменное информированное согласие должно быть подписано родителем перед проведением каких-либо исследований. Кроме того, положение формы согласия будет подписываться несовершеннолетними пациентами или форма информированного согласия будет подписываться совершеннолетними или зрелыми несовершеннолетними (определены местными законами).

В случае исследуемой популяции взрослых пациентов.

Пациент получит информацию цели(ях) исследования и процедурах от исследователя. Взрослый пациент должен будет подписать информированное согласие перед любым мероприятием, связанным с исследованием.

Для всех пациентов скрининговый визит будет включать следующие исследования (обратитесь к разделу 9.2):

1. Демографические данные: возраст, пол, раса, рост, вес тела в кг, BMI [индекс массы тела=вес (в кг)/рост (в см)²].

2. В случае детской популяции: определение стадии Таннера (только скрининг).

3. Соответствующий медицинский анамнез, включая медулярный рак щитовидной железы (МТС) в личном или семейном анамнезе или генетическое состояние, которое предрасполагает к МТС, случаи аллергии в медицинском анамнезе пациента, факторы риска развития панкреатита [например, привычка употреблять алкоголь (отсутствует, ≤ 2 раз/день или >2)] и хирургический анамнез;

4. Физикальное обследование (сердечно-сосудистая система, грудная клетка и легкие, щитовидная железа, брюшная полость, нервная система, кожа и слизистые оболочки, а также скелетно-мышечная система).

5. Диабет 2 типа в анамнезе (дата постановки диагноза диабет).

6. Прием сопутствующих и предшествующих лекарственных препаратов, включая противодиабетические средства лечения за последние 3 месяца до включения в исследование, дату начала лечения с помощью метформина, при его введении, суточная доза метформина в начальный момент времени (обратитесь к критериям включения 101, раздел 7.2).

7. ЭКГ (стандартная, в 12 отведениях), измерения показателей жизненно важных функций (частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое кровяное давление, измеренное после 10 минут отдыха в положении лежа на спине).

8. Измерение температуры тела.

9. Анализ мочи на наличие наркотических веществ: амфетаминов/метамфетаминов, барбитуратов, бензодиазепинов, каннабиноидов, кокаина и опиатов.

10. Проба на алкоголь.

11. Лабораторные тесты в состоянии натощак с гематологическими исследованиями и клиническими биохимическими анализами, включая анализ сыворотки крови, анализ на антитела (антитело к IA2 антитело к GAD), уровень C-пептида натощак, уровень HbA1c, уровень глюкозы в плазме крови натощак, уровень кальцитонина, серологические исследования (антиген гепатита В, антитела к вирусу гепатита С, антитела к HIV1 и антитела к HIV2), анализ мочи, анализ крови на β -HCG только у женщин со способностью к деторождению (стадия Таннера ≥ 3), уровень FSH в сыворотке крови (у взрослых женщин, в соответствующих случаях, для подтверждения постменопаузного статуса).

12. Каждый центр будет осуществлять звонок в IXRS для получения их пациентом назначаемого по возрасту идентификационного номера, соответствующего его/ее порядку включения в исследование (обратитесь к разделу 8.5).

Пациенты, которые соответствуют всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, будут допущены к визиту включения в исследование (день 1).

12.1.2. Описание по типу визита.

12.1.2.1. Период лечения 1.

Процедуры включения в исследование.

Визит включения в исследование будут проводить в день включения в исследование (день 1), и он будет включать следующие исследования (обратитесь к разделу 9.2).

1. Из соображений безопасности и практических соображений в случае детской популяции можно применять местное нанесение крема или местное нанесение другого анестезирующего средства (например, EMLA®) на предплечье примерно за 1 час до венопункции в месте, где будет размещен катетер для забора образцов крови, с целью уменьшения боли у пациентов, особенно у детей.

2. Физикальное обследование: медицинский анамнез, вес и температура тела.

3. ЭКГ и измерения показателей жизненно важных функций.

4. Анализ мочи на наличие беременности у женщин со способностью к деторождению (стадия Тан-

нера \geq 3).

5. Анализ мочи на наличие наркотических веществ: амфетаминов/метамфетаминов, барбитуратов, бензодиазепинов, каннабиноидов, кокаина и опиатов.

6. Проба на алкоголь.

Повторную проверку любого параметра в начальный момент времени следует ограничить до одного раза за исключением случаев, когда измерение не было получено в надлежащих условиях. Последнее значение должно рассматриваться как значение в начальный момент времени, и о нем следует сообщать в регистрационной карте. Если параметр в начальный момент времени представляет собой часть конкретного критерия включения, повторная проверка не допускается; при этом одно отклоняющееся от нормы значение является причиной исключения из исследования.

Пациенты, которые соответствуют всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, будут допущены для включения в исследование. Окончательное включение в исследование и рандомизацию будут выполнять непосредственно перед введением IMP в день 1.

Из соображений безопасности и практических соображений за примерно 15 мин до забора образцов крови в периферическую вену предплечья может быть вставлен полостный катетер с целью получения образцов крови. Между заборами образцов мандрен катетера будет закрыт. Применение гепарина в ходе заборов крови НЕ разрешено (во избежание потенциального загрязнения гепарином, что может препятствовать анализам на лекарственное средство/антитела). Для промывания катетера для забора крови можно применять 0,9% солевой раствор. Перед забором образца крови с помощью полостного катетера следует отобрать 0,5 мл крови и отбросить ее во избежание разбавления.

Если пациент подтвержден для включения в исследование, период лечения будет включать следующие исследования (обратитесь к разделу 9.2):

1. В соответствии с процедурой, описанной в разделе 8.5, фармацевт или независимое лицо будут осуществлять звонок в IXRS с целью получения распределения номера набора для лечения.

2. Забор образцов крови для теста на антитела к ликсисенатиду перед введением IMP.

3. За 0,5 ч до завтрака самоинъекция ликсисенатида в дозе 5 мкг (5 единиц, как указано на OptiClick®) или 10 мкг QD (10 единиц, как указано на OptiClick®) или плацебо (50 мкл или 100 мкл) под наблюдением квалифицированного специалиста. Однако в целях ослепления введение в исследовательском центре ликсисенатида или соответствующего ему плацебо, следовательно, будет проводить независимое лицо, которое не является членом группы клинического исследования в CRO или исследовательском центре.

4. Стандартизированный завтрак (обратитесь к разделу 8.4, приложение D), предоставляемый через 30 минут после первого забора образцов крови для фармакодинамических исследований, что соответствует предварительно определенному времени T 0,5 ч.

5. Забор образцов крови для оценки уровня глюкозы в плазме крови, инсулина, С-пептида и глюкагона, начиная между примерно 07:30 и 09:00 (T0 перед введением исследуемого лекарственного средства) с 7 (8 для уровня глюкозы в плазме крови) предварительно заданными моментами времени: T0, T0,5 (непосредственно перед завтраком), T1, T1,5, T2 (только уровень глюкозы в плазме крови), T2,5, T3,5 и T4,5 (перед ланчем).

6. Забор образцов крови для РК, начиная между примерно 07:30 и 09:00 (T0, перед введением исследуемого лекарственного средства), и в 7 предварительно заданных моментов времени после введения дозы: T0,5 (непосредственно перед завтраком), T1, T1,5, T2,5, T3,5, T4,5 (перед ланчем) и T6,5.

7. Измерения показателей жизненно важных функций в T2,5 и T6,5.

8. Физикальное обследование и ЭКГ перед выпиской (T6,5).

9. Регистрация нежелательных явлений и сопутствующих лекарственных препаратов, если таковые имеются.

10. Пациенты будут выписаны после завершения просмотра доступных данных по оценке безопасности исследователем.

11. Пациентов проинструктируют, чтобы они вернулись в исследовательский центр в пределах 8 дней (между днем 2 и днем 8).

12.1.2.2. Периоды лечения 2 и 3.

Период лечения будет включать следующие исследования (обратитесь к разделу 9.2):

1. Из соображений безопасности и практических соображений в случае детской популяции можно применять местное нанесение крема или пластыря (например, EMLA®) за примерно 1 час до венопункции в месте, где будет размещен катетер для забора образцов крови (если пациент выбран окончательно) с целью уменьшения боли у пациентов, особенно у детей.

2. Из соображений безопасности и практических соображений за примерно 15 мин до забора образцов крови в периферическую вену предплечья может быть вставлен полостный катетер с целью получения образцов крови. Между заборами образцов мандрен катетера будет закрыт. Применение гепарина в ходе заборов крови НЕ разрешено (во избежание потенциального загрязнения гепарином, что может препятствовать анализам на лекарственное средство/антитела). Для промывания контейнера для сбора

крови можно применять 0,9% солевой раствор. Перед забором образца крови с помощью полостного катетера следует отобрать 0,5 мл крови и отбросить ее во избежание разбавления.

3. Регистрация нежелательных явлений и сопутствующих лекарственных препаратов, если таковые имеются.

4. Анализ мочи на наличие наркотических веществ: амфетаминов/метамфетаминов, барбитуратов, бензодиазепинов, каннабиноидов, кокаина и опиатов перед введением IMP.

5. Проба на алкоголь перед введением IMP.

6. Физикальное обследование, включая измерение веса тела, температуры тела, и соблюдение ограничений исследования перед введением IMP.

7. Измерения ЭКГ и показателей жизненно важных функций перед введением IMP.

7. Анализ мочи на наличие беременности у женщин со способностью к деторождению (стадия Таннера \geq 3) перед введением IMP.

8. За 0,5 ч до завтрака самоинъекция ликсисенатида в дозе 5 мкг (5 единиц, как указано на OptiClick®) или 10 мкг QD (10 единиц, как указано на OptiClick®) или плацебо (50 мкл или 100 мкл) под наблюдением квалифицированного специалиста. Однако в целях ослепления введение в исследовательском центре ликсисенатида или соответствующего ему плацебо, следовательно, будет проводить независимое лицо, которое не является членом группы клинического исследования в CRO или исследовательском центре.

9. Стандартизированный завтрак (обратитесь к разделу 8.1), предоставляемый через 30 мин после первого забора образцов крови для фармакодинамических исследований, что соответствует предварительно заданному времени T 0,5 ч.

10. Забор образцов крови для оценки уровня глюкозы в плазме крови, инсулина, C-пептида и глюкагона, начиная между примерно 07:30 и 09:00 (T0 перед введением исследуемого лекарственного средства) с 7 (8 для уровня глюкозы в плазме крови) предварительно заданными моментами времени: T0, T0,5 (непосредственно перед завтраком), T1, T1,5, T2 (только уровень глюкозы в плазме крови), T2,5, T3,5 и T4,5 (перед ланчем);

11. Забор образцов крови для РК, начиная примерно между 07:30 и 09:00 (T0, перед введением исследуемого лекарственного средства) и в 7 предварительно заданных моментов времени после введения дозы: T0,5 (непосредственно перед завтраком), T1, T1,5, T2,5, T3,5, T4,5 (перед ланчем) и T6,5.

12. Измерения показателей жизненно важных функций в T2 и T6,5.

13. ЭКГ и физикальное обследование, выполняемые в T6,5.

14. Регистрация нежелательных явлений и сопутствующих лекарственных препаратов, если таковые имеются.

15. Пациенты будут выписаны после завершения просмотра доступных данных по оценке безопасности исследователем.

16. В период 3 каждый центр будет осуществлять звонок в IXRS с целью информирования о том, что все средства лечения были введены (конец периода лечения) данному пациенту.

17. Пациента проинструктируют, чтобы он вернулся в исследовательский центр в пределах 8 дней (между днем 2 и днем 8).

Амбулаторный период(ы).

В ходе исследования пациенты должны немедленно связаться с исследователем или одним из менеджеров клинического отделения в случае любого симптома неизвестной этиологии или любого неожиданного эффекта или явления, встречающихся на протяжении исследования. В связи с этим пациентов проинформируют, что они могут связываться с клиническим отделением по телефону 24 часа в сутки. Пациенты должны дать исследователю номер телефона, по которому с ними можно связаться в экстренной ситуации. Пациенты должны носить с собой на протяжении амбулаторного периода(ов) карту пациента, указывающую номер пациента и номер телефона экстренной связи, предоставленный исследовательским центром.

12.1.2.3. Визит окончания лечения.

Визит окончания лечения будут проводить от 1 до 6 дней после последнего введения дозы (D2 - D7 после периода 3); он будет включать следующие исследования (обратитесь к разделу 9.2).

1. Физикальное обследование, включая вес тела.

2. ЭКГ и измерения показателей жизненно важных функций.

3. Лабораторные тесты в состоянии натощак с гематологическими исследованиями и клиническими биохимическими анализами.

4. Анализ мочи.

5. Регистрация нежелательных явлений и сопутствующих лекарственных препаратов, если таковые имеются.

6. Звонок в IXRS для сообщения об окончании исследования для данного пациента.

12.1.3. Ограничение(я) исследования.

Были описаны влияние гликемического индекса (GI) углевода, съеденного предыдущим вечером, на

гликемический ответ на стандартизированный пробный прием пищи, съеденной впоследствии утром (завтрак) (11, 12). По мере возможности пациенту будут рекомендовать съесть блюдо из макаронных изделий на обед, предшествующий дню 1 каждого периода.

После обеда в день -1 пациенты должны оставаться в состоянии натошак в течение по меньшей мере 8 часов (не разрешается принимать еду и напитки за исключением воды) до стандартизированного пробного приема пищи.

При каждом визите в исследовательский центр в день 1 каждого периода пациенты должны воздержаться от употребления алкоголя, чая, кофе, шоколада, напитков, содержащих хинин или кофеин. Потребление плодов цитрусовых культур и их соков запрещено в течение периода лечения (день 1 каждого периода). Курение и употребление табака не будет разрешено от 1 дня перед помещением в лечебное учреждение на протяжении всего срока исследования до визита окончания лечения. Пациенты будут получать стандартизированный пробный прием пищи (жидкий пробный прием пищи для завтрака) (см. раздел 8.1).

Пациентов будут просить придерживаться постоянного образа жизни без интенсивной физической активности в течение всего срока исследования до визита окончания лечения.

12.2. Определение первичных данных

Все оценки, о которых сообщали в регистрационной карте, должны подкрепляться надлежащим образом идентифицированной первичной документацией.

Согласие и подпись информированного согласия с указанием идентификационного номера исследования.

Идентификационный номер пациента, последнее участие в клиническом испытании, медицинский анамнез, ассоциированные заболевания и данные, связанные с исследуемой патологией.

Способ контрацепции для женщин со способностью к деторождению.

Предшествующий и сопутствующий лекарственный препарат.

Идентификационный номер исследования.

Даты введения и дозы ликсисенатида или плацебо.

Даты начала приема метформина, если пациенты подвергаются лечению с помощью него, и суточная доза в момент скрининга.

Даты визитов и оценок, включая отчет о результатах.

Показатели жизненно важных функций, рост, вес тела.

Лабораторные оценки, ЭКГ.

Моменты времени фармакодинамических и фармакокинетических исследований.

Начало/конец приемов пищи.

Записи ЭКГ с подписью и датой.

Нежелательные явления и последующее наблюдение.

В случае SAE исследовательский центр должен подшить к первичным документам по меньшей мере копии отчетов о госпитализации (сообразно обстоятельствам) и любых соответствующих отчетов исследований, в которых задокументировано последующее наблюдение за SAE.

Дата и причина преждевременного прекращения лечения (если таковое имело место).

Первичную документацию можно найти в следующих документах:

удостоверении личности пациента,

медицинском анамнезе,

температурном листе,

заключении лечащего врача,

дневниках пациента,

начале/конце ЭКГ.

13. Статистические особенности

Материал в разделе 13 протокола клинического испытания представляет собой план статистического анализа для исследования. В случае, если потребуются пересмотр данного плана в ходе исследования для учета изменений в протоколе клинического испытания или для адаптации к неожиданным проблемам при проведении исследования и данным, которые влияют на запланированные анализы, план статистического анализа будет предоставлен перед блокировкой базы данных.

13.1. Определение размера выборки.

Расчет мощности был основан на результатах двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования AVE0010/01-016 с однократной дозой, проведенного на пациентах с диабетом 2 типа. В следующей таблице (таблица 11) обобщены результаты сравнения однократных доз 3 мг и 10 мг ликсисенатида с плацебо для AUC_{1-5ч} уровня глюкозы в плазме крови. Можно предположить, что эффект при применении 5 мг является более выраженным, чем при применении 3 мг.

Таблица 11. Результаты исследования AVE0010/01-016 статистический анализ площади под кривой для уровня глюкозы в плазме крови: парные сравнения между группами введения доз 3 и 5 мкг по сравнению с плацебо

Доза	N	Средняя разница с плацебо (мг/дл)	Стандартная ошибка (мг/дл)
3 мкг	4	154	50
10 мкг	4	347	50

Расчет мощности выполняли для 2-х группового t-критерия (перекрестный анализ ANOVA) в отношении разницы средних значений между активным лечением и плацебо для различных стандартных отклонений, составляющих 70, 100 и 150 мг.ч/дл, чтобы учесть возможную более высокую изменчивость у детей по сравнению с взрослыми. Для расчета мощности применяли вероятность ошибки 1 рода=5% и вероятность ошибки с поправкой Бонферрони=2,5%.

Таблица 12. Расчет мощности для уровня глюкозы в плазме крови AUC - уровень значимости=5%

Расчет мощности для 12 пациентов с уровнем значимости=5% для AUC уровня глюкозы в крови Уровни дозы						
	5 мкг	10 мкг	5 мкг	10 мкг	5 мкг	10 мкг
Стандартное отклонение в пределах группы обработки пациентов (мг. ч/дл)	70	70	100	100	150	150
Разница средних значений (мг. ч/дл)	155	350	155	350	155	350
Мощность (%)	99	99	92	99	62	99
Общее количество	12	12	12	12	12	12

2-сторонний t-критерий (перекрестный анализ ANOVA) для разницы средних значений.

Таблица 13. Расчет мощности для AUC уровня глюкозы в крови - уровень значимости=2,5%

Расчет мощности для 12 пациентов с уровнем значимости=2,5% для AUC уровня глюкозы в плазме крови Уровни дозы						
	5 мкг	10 мкг	5 мкг	10 мкг	5 мкг	10 мкг
Стандартное отклонение в пределах группы обработки	70	70	100	100	150	150
Разница средних значений (мг. ч/дл)	155	350	155	350	155	350
Мощность (%)	99	99	85	99	48	99
Общее количество	12	12	12	12	12	12

2-сторонний t-критерий (перекрестный анализ ANOVA) для разницы средних значений.

В случае общего количества 12 пациентов перекрестная структура будет характеризоваться мощностью 99% для обнаружения разницы средних скорректированных значений $AUC_{0:30ч.-40:30ч.}$ для уровня глюкозы в плазме крови между ликсисенатидом и плацебо, составляющих 19,43 ммоль.ч/л (350 мг.ч/дл), что дает возможность предположить, что стандартное отклонение в пределах одной группы лечения пациентов составляет 5,55 ммоль.ч/л (100 мг.ч/дл), с применением 2-х группового t-критерия с двусторонним уровнем значимости 0,05 и 92% мощностью для обнаружения различия средних значений, составляющего 8,60 ммоль.ч/л (155 мг.ч/дл). Дополнительные детали представлены в протоколе 16-1-1 [13].

13.2. Описание пациента.

13.2.1. Распределение пациентов.

Подробное описание учета пациентов, включая количество пациентов, рандомизированных и подвергнутых лечению (т. е. имеющих присвоенный номер рандомизации, и тех, которые получили по меньшей мере одно введение исследуемого медицинского продукта (ИМП)), и которые прекратили лечение с указанием основной причины для прекращения, и которые запросили прекращение лечения, будут создавать с учетом популяции (детская или взрослая) и группы лечения в пределах популяции.

Распределение пациентов в момент визита окончания исследования (EOS) будет представлено в виде списка, отсортированного по популяции и пациенту внутри последовательности, включая статус пациента (живой или мертвый) в конце исследования, при этом указывается дата последнего приема иссле-

дуемого лекарственного средства, дата получения последней доступной информации и способ контакта, дата визита EOS, причина прекращения лечения и были ли раскрыты данные в исследовательском центре в момент прекращения исследования. Все отказы от исследования, происходящие при введении IMP или после него, будут полностью задокументированы в основной части CSR.

В случае раскрытия кода по медицинским и случайным причинам в исследовательском центре будет предоставляться список таких пациентов с указанием причины (AE/SAE или другая), даты и времени раскрытия кода, а также лица, раскрывшего код.

Будет предоставлен перечень замечаний в e-CRF, связанных с исследуемым продуктом и введением дозы, безопасностью (нежелательные явления, данные лабораторных исследований, показатели жизненно важных функций и ЭКГ) или другие комментарии.

13.2.2. Отклонения от протокола.

Во время просмотра базы данных будут исследовать соответствие протоколу с точки зрения критериев включения и исключения, соблюдения требований лечения, запрещенных видов терапии и временных рамок, а также доступности запланированных оценок. Отклонения от протокола будут идентифицированы группой исследования до блокировки базы данных и перечислены в отчете о контроле данных и отчете по надзору качества проделанных работ, включая пропущенные данные и прекращения приема исследуемого лекарственного средства, и классифицированы как важные или другие отклонения.

Будут перечислены индивидуальные отклонения по критериям включения и исключения, сообщаемые исследователем.

В случае их наличия, важные отклонения будут перечислены с учетом популяции (детская, взрослая) и пациента и/или описаны в основной части отчета о клиническом исследовании.

13.3. Анализируемая популяция.

Будет предоставлена сводная таблица количества пациентов, включенных в каждую анализируемую популяцию (для оценки фармакодинамики, фармакокинетики и безопасности) с учетом популяции (детская и взрослая) и лечения в пределах популяции. Все исключения из любой анализируемой популяции будут полностью задокументированы в CSR.

Популяция для оценки безопасности.

Все рандомизированные пациенты, подвергаемые воздействию IMP (независимо от количества введенного средства для лечения) будут включены в популяцию для оценки безопасности.

Популяция для оценки фармакокинетики.

Будут рассматриваться две популяции для оценки фармакокинетических (PK) показателей.

Полная анализируемая популяция, включающая всех пациентов без каких-либо значительных отклонений, связанных с введением исследуемого лекарственного средства, и для которых доступны любые фармакокинетические параметры.

Оцениваемая популяция, включающая пациентов из полной анализируемой популяции, которые полностью выполнили прием обоих средств лечения ликсисенатидом в соответствии с протоколом, и образцы крови которых можно достоверно оценить.

Первичная популяция для оценки PK представляет собой оцениваемую популяцию. Полную анализируемую популяцию будут анализировать, только если количество оцениваемых пациентов отличается на более чем 3 (≥ 3).

Период лечения плацебо не может рассматриваться.

Популяция для оценки фармакодинамики.

Будут рассматриваться две популяции для оценки фармакодинамики (PD).

Полная анализируемая популяция, включающая всех рандомизированных и подвергнутых лечению пациентов без какого-либо важного отклонения, связанного с введением IMP, для которых первичные данные PD считаются достаточными и интерпретируемыми.

Оцениваемая в отношении PD популяция, включающая пациентов из полной анализируемой популяции, которые полностью завершили все 3 периода лечения в соответствии с протоколом, и образцы крови которых можно достоверно оценить.

Пациентов будут анализировать как подвергнутых лечению. Первичная популяция для оценки PD представляет собой оцениваемую популяцию. Полную анализируемую популяцию будут анализировать, только если количество оцениваемых пациентов отличается на более чем 3 (≥ 3).

13.4. Демографические характеристики и характеристики в начальный момент времени.

13.4.1. Демографические характеристики пациентов, медицинский анамнез и диагнозы.

Количественные переменные (возраст, вес, ВМІ, продолжительность диабета, продолжительность противодиабетического лечения, возраст и возникновение диабета) и качественные переменные (пол, раса, стадия пубертатного периода) будут обобщены с помощью описательных статистик с учетом группы лечения в пределах популяции (детская, взрослая) и для всех пациентов в популяции для оценки безопасности и в популяции для оценки PD и/или PK, при необходимости.

Будут перечислены все демографические данные.

13.4.2. Параметры фармакодинамики в начальный момент времени.

Начальный момент времени будет представлять собой измерения каждого параметра в день 1 перед

введением доз.

13.4.3. Параметры безопасности в начальный момент времени.

Начальный момент времени для параметров безопасности будет определяться как последнее доступное и оцениваемое значение параметра перед первым введением дозы в день -1/день 1 и ближайшее к такому введению в каждый период в случае параметров показателей жизненно важных функций и параметров ЭКГ и на протяжении скрининга для данных лабораторных исследований.

Определения в начальный момент времени, специфичные для каждого типа параметра безопасности, будут подробно описаны в соответствующих разделах 13.8.3.2-13.8.5).

13.5. Объем воздействия исследуемого средства лечения и соблюдение требований.

Будут предоставлена сводная таблица, представляющая воздействие средства лечения (т. е. продолжительность применения IMP в днях, определяемая как дата конца введения - дата начала введения +1) по группе лечения в пределах популяции, на основе популяции для оценки безопасности.

Будут предоставлены следующие перечни:

подробности введения доз лекарственного средства (фактически полученное лечение, дата и время приема IMP, путь введения, предполагаемая и фактическая полученная доза),

пациенты, получающие IMP из определенной партии,

схема рандомизации,

перечень данных о приеме пищи.

13.6. Предшествующие/сопутствующие лекарственные препараты/терапия.

Предшествующие лекарственные препараты и сопутствующие виды лечения будут закодированы в соответствии со словарем лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (WHO-DD, последняя доступная версия). Будут перечислены пациенты, которые принимали лекарственные препараты, прием которых был прекращен перед введением дозы IMP, и/или пациенты, которые получали сопутствующие виды лечения с IMP. Кроме того, будет предоставлен отдельный перечень предшествующего противодиабетического лекарственного препарата.

13.7. анализ переменных фармакодинамики.

13.7.1. Описание переменной(ых) фармакодинамики.

Данные фармакодинамики будут собираться и контролироваться центральной лабораторией. Параметры фармакодинамики будут получены на основании концентрации глюкозы в плазме крови, инсулина, С-пептида и глюкагона.

Все фармакодинамические анализы будут выполняться с применением оцениваемой в отношении PD популяции. Если оцениваемая в отношении PD популяция отличается на более чем 3 пациентов (≥ 3), то дополнительно будут анализировать полную анализируемую популяцию.

Детскую и взрослую популяцию будут анализировать отдельно. Результаты между пациентами детского возраста и взрослыми будут сравнивать описательно.

13.1.1.1. Первичная переменная.

В качестве первичной будет рассматриваться следующая переменная PD:

($GLU-AUC_{0:30-4:30ч}$), рассчитанная как площадь под кривой зависимости от времени концентрации глюкозы в плазме крови, начиная от времени начала приема завтрака (30 мин после инъекции IMP, т.е. T 0,5 ч) до 4 ч спустя (T 4,5 ч) с вычитанием значения перед приемом пищи T0,5.

Для расчета AUC будут применять правило трапеций.

13.1.1.2. Вторичные переменные.

В качестве вторичных переменных фармакодинамических анализов будут применять следующие переменные.

Отклонение уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи (PPG) : отклонение PPG будут рассчитывать на основании разницы между максимальным значением после приема стандартизированного завтрака и перед ланчем с вычитанием уровня глюкозы в плазме крови перед приемом пищи (T0,5).

$AUC_{0:30-4:30ч}$ концентрации инсулина, С-пептида и глюкагона: площадь под профилем концентрации в зависимости от времени, начиная от времени начала приема стандартизированного завтрака (30 мин после IP инъекции и с уровнем глюкозы в плазме крови перед приемом пищи=T0,5) до 4 ч спустя (T4,5). AUC будут рассчитывать с применением правила трапеций. 13.7.2.

Первичный анализ.

$GLU-AUC_{0:30-4:30ч}$ будут анализировать с применением следующей модели ковариационных анализов (ANCOVA) с применением в качестве фиксированных эффектов средства лечения (5 мкг и 10 мкг ликсисенатида и плацебо, объединенное для обоих составов плацебо), последовательности (6 последовательностей), периода (1, 2 и 3) и в качестве случайного эффекта взаимодействия пациент-последовательность, а качестве ковариаты концентрации глюкозы в плазме крови в T0,5 ч с применением процедуры SAS® PROC MIXED:

GLU-AUC_{0:30-4:30 ч} = средство лечения +
 период + последовательность + пациент
 (последовательность) + уровень глюкозы в плазме крови в
 T0, 5 + ошибка

В случае, когда количество пациентов по меньшей мере в одной последовательности является слишком маленьким, модель нужно адаптировать путем удаления эффекта последовательности.

Разницы средних значений, определенных методом наименьших квадратов, между группами лечения и соответствующий 90% доверительный интервал (CI) будут рассчитывать в рамках линейной смешанной модели. Будет использоваться уровень значимости $p < 0,05$. Никаких корректировок в отношении множественности выполнять не будут.

13.7.3. Вторичный анализ/анализ вторичных переменных.

Вторичные параметры фармакодинамики PPG и AUC уровня инсулина, С-пептида и глюкагона будут анализировать с применением такой же статистической модели, как описано выше, с соответствующими значениями T0,5 ч в качестве ковариат.

GLU-AUC_{0:30-4:30ч}, PPG и AUC уровня инсулина, С-пептида и глюкагона будут сравнивать между детской и взрослой популяциями описательно.

Индивидуальные и средние (\pm SEM) профили уровня глюкозы в плазме крови, инсулина, С-пептида и глюкагона будут нанесены на график в зависимости от популяции и группы лечения.

Будут перечислены первичные данные и полученные параметры.

13.8. Анализ данных по оценке безопасности.

Оценка безопасности будет основана на просмотре индивидуальных значений (клинически значимые отклонения от нормы), описательных статистиках (сводные таблицы, графики) и, при необходимости, на статистическом анализе (соответствующие оценки, доверительные интервалы), следуя руководству Sanofi-Aventis для отчета о исследованиях фазы I "Обобщение и отчет о данных клинического фармакологического испытания". Все анализы безопасности будут проводить при использовании популяции для оценки безопасности.

В отношении всех данных по оценке безопасности период наблюдения будет разделен на три сегмента:

фаза до проведения лечения, определяемая как время между предоставлением пациентами информированного согласия и первым введением IMP;

фаза получения лечения, определяемая как время от первого введения IMP до 24 ч после последнего введения IMP (включительно);

фаза после окончания лечения будет определена как время после фазы получения лечения.

Все анализы будут основаны на фазе получения лечения.

В случае взрослых для статистического анализа и представления лабораторных параметров, показателей жизненно важных функций и данных ЭКГ будет применяться конкретный список критериев от Sanofi-Aventis, определяющий "потенциальные клинически значимые отклонения от нормы" (PCSA). Будут применять последнюю версию для определения PCSA, доступную во время блокировки базы данных.

13.8.1. Нежелательные явления.

Нежелательные явления будут закодированы согласно Медицинскому словарю терминологии для регулятивной деятельности (MedDRA, последняя доступная версия).

Их будут классифицировать в рамках предварительно определенных стандартных категорий в соответствии с хронологическим критерием.

АЕ до проведения лечения определяют как АЕ, которые возникают, ухудшаются (согласно мнению исследователя) или становятся серьезными во время фазы до проведения лечения.

Возникающие во время лечения АЕ (ТЕАЕ) определяют как АЕ, которые возникают, или ухудшаются, или становятся серьезными во время фазы получения лечения.

АЕ после окончания лечения определяют как АЕ, которое возникло, ухудшилось или стало серьезным во время фазы после окончания лечения.

Возникающие во время лечения нежелательные явления соотносить с группой получившей лечение во момент возникновения АЕ.

Если дата (или время) возникновения АЕ не является полной или пропущена, то АЕ будет считаться ТЕАЕ кроме случаев, когда частичная дата (или время) не показывает его как явление до проведения или после окончания лечения. Если ТЕАЕ развивается в один период и ухудшается в следующий период, его будут рассматривать как возникающие во время лечения для обоих периодов.

Все АЕ, сообщаемые в исследовании, будут перечислены, отсортированы с учетом популяции (детская, взрослая) и пациента, даты и времени начала. Тем не менее, анализы АЕ будут сосредоточены на ТЕАЕ.

13.8.1.1. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения.

Будут предоставлены следующие распределения частот ТЕАЕ (таблицы случаев возникновения) для популяции для оценки безопасности в зависимости от лечения в пределах популяции для всего периода получения лечения.

Обзор ТЕАЕ: количество и процентная доля пациентов по меньшей мере с одним ТЕАЕ, тяжелыми ТЕАЕ, серьезными ТЕАЕ, ТЕАЕ, приводящими к прекращению лечения, и, если имеет место, ТЕАЕ, приводящими к смерти.

Обобщение нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, по главному системно-органному классу и предпочтительному термину - количество и процентная доля пациентов по меньшей мере с одним ТЕАЕ.

Обобщение нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, по главному системно-органному классу и предпочтительному термину - количество и процентная доля пациентов и количество явлений.

Список пациентов, проявляющих возникающие во время лечения нежелательные явления в зависимости от популяции, лечения, системно-органного класса и предпочтительного термина.

13.8.1.2. Нежелательные явления, приводящие к смерти, серьезные и другие значимые нежелательные явления.

АЕ, приводящие к смерти, серьезные и другие значимые АЕ (например, связанные с специфическими отклонениями от нормы лабораторных показателей) будут перечислены индивидуально и подробно описаны в отчете о клиническом исследовании.

13.8.1.3. Нежелательные явления, приводящие к прекращению лечения.

При наличии любых случаев будут созданы списки конкретных пациентов для всех нежелательных явлений, приводящих к прекращению лечения.

13.8.1.4. Аллергические реакции.

Перечни аллергических реакций.

Любые случаи аллергических реакций будут задокументированы как нежелательные явления с подробной дополнительной информацией. Будет предоставлен перечень индивидуальных данных (отдельный от перечня всех нежелательных явлений), отсортированный по пациенту, дате и времени начала, независимо от определения фазы получения лечения, включая конкретное описание нежелательного явления, симптомов нежелательного явления, возможной этиологии, принятых мер, измерения показателей жизненно важных функций (в момент возникновения, во время реакции и в момент выздоровления) и описание аллергического явления или явления, подобного аллергическому.

Также будет перечислена оценка всех этих случаев комитетом по оценке аллергических реакций (ARAC), включая примечание представляет ли данное событие аллергическую реакцию, и в случае положительного ответа, ее диагноз и степень тяжести.

Все случаи будут подробно описаны в CSR.

Случаи аллергии в медицинском анамнезе и семейном медицинском анамнезе.

Случаи аллергии в медицинском анамнезе и семейном медицинском анамнезе должны быть задокументированы для пациентов с любым возникновением потенциальной аллергической реакции и будут закодированы согласно словарю MedDRA (последняя версия, используемая на время блокировки базы данных). Все подробности случаев аллергии в медицинском анамнезе и случаев аллергии в семейном медицинском анамнезе будут перечислены на индивидуальной основе.

13.8.1.5. Панкреатит.

Любые случаи панкреатита будут задокументированы как нежелательные явления с подробной дополнительной информацией. Будет предоставлен перечень индивидуальных данных (отдельный от перечня всех нежелательных явлений), отсортированный по пациенту, дате и времени начала, независимо от определения фазы получения лечения, включая, в частности, описание нежелательного явления, значения уровней амилазы и липазы, оценку гастроэнтеролога и потенциальные причины панкреатита. Все случаи будут подробно описаны в отчете о клиническом исследовании.

13.8.1.6. Гипогликемия.

О симптоматической гипогликемии будут сообщать вместе со всеми нежелательными явлениями.

13.8.2. Клинические лабораторные оценки.

13.8.2.1. Данные биохимического анализа, гематологических исследований и оценки коагуляции

Определения в начальный момент времени.

Значения, применяемые в качестве значений в начальный момент времени, будут представлять собой значения, собранные в ходе скрининговых оценок. Если какой-либо из тестов, запланированных в начальный момент времени, повторяют для любого пациента, последние значения повторной проверки будут считаться значениями в начальный момент времени при условии, что они были получены до первого введения IMP и в одинаковых условиях (например, состояние натощак в случае глюкозы).

Анализ отклонений от нормы.

В случае параметров с лабораторными диапазонами и/или критериями отклонения от нормы анализ "при получении лечения" будут выполнять с применением всех оценок после начального момента времени, выполненных в ходе фазы получения лечения, включая все незапланированные значения и значения повторной проверки. Поскольку лабораторные оценки будут выполнять во время скрининга и в мо-

мент визита окончания лечения (EOS), предварительно не планируются никакие измерения "при получении лечения", только незапланированные значения могут быть получены в ходе фазы получения лечения.

Данные будут анализировать количественно с применением описательных статистик, качественно - путем сведения в таблицу клинических отклонений с применением критериев спонсора или регуляторных критериев.

При необходимости количество пациентов со значениями, выходящими за диапазон нормальных лабораторных параметров, будут предоставляться в сводных таблицах, показывающих сдвиги для нормальных и отклоняющихся от нормы значений в начальный момент времени и отклоняющихся от нормы значений после начального момента времени, представленные в зависимости от популяции и группы лечения. Такой же тип сводных таблиц будет предоставлен для значений, выходящих за диапазон нормальных лабораторных параметров. Эти таблицы разграничивают по нормальному/отклоняющемуся от нормы статусу и пропущенному значению в начальный момент времени (если таковое имеет место).

Описательные статистики и графики.

Для уровней ALT, AST, ALP, содержания нейтрофилов, тромбоцитов и уровней креатинина, амилазы, липазы первичные данные и изменения от начального момента времени (процентное изменение для креатинина) до EOS будут обобщаться в описательных статистиках в зависимости от популяции и группы лечения.

Перечни.

Все индивидуальные данные, для запланированных анализа мочи, гематологического исследования и биохимического анализа, включая значения повторных проверок, будут перечислены в зависимости от биологической функции. При наличии таковых, также будут перечислены данные из незапланированных лабораторных тестов. В данных перечнях индивидуальные данные будут выделены, если они будут выше или ниже нижней или верхней границы лабораторных показателей и/или при достижении абсолютного предела критериев спонсора или регуляторных критериев, если они определены. Также будет предоставлен перечень определений диапазона значений, выходящих за предел нормальных параметров.

Перечень данных функции печени для пациентов, у которых наблюдают по меньшей мере одну из следующих ситуаций, будет предоставлен в виде таблицы, вставленной в текст.

Уровень ALT >3 ULN и уровень общего билирубина >2 ULN во время исследования, при этом по меньшей мере одно из них наблюдается после введения первой дозы, независимо от определения фазы получения лечения.

Уровень конъюгированного билирубина >35% уровня общего билирубина и уровень общего билирубина >1,5 ULN на одном и том же образце после введения первой дозы, независимо от определения для фазы получения лечения.

При наличии такового, будет предоставлен перечень, связанный с повышением уровня ALT ≥ 2 ULN, включая, в частности, информацию о приеме ИМП, медицинском и хирургическом анамнезе, злоупотреблении алкоголем, инициирующих факторах, подробностей явления со значениями уровня ALT, ассоциированных признаках и симптомах.

13.8.2.2. Анализ мочи.

Будут перечислены все качественные результаты анализа мочи (тест с индикаторной полоской) и результаты анализа мочи на наличие беременности, включая значения повторной проверки.

13.8.3. Показатели жизненно важных функций.

13.8.3.1. Кровяное давление и частота сердечных сокращений.

Частоту сердечных сокращений (HR) и систолическое и диастолическое кровяное давление (SBP и DBP) будут анализировать в виде первичного значения параметра и изменения от начального момента времени (только для положения лежа на спине), а также как ортостатический параметр (значения параметров в положении стоя-лежа на спине, если применимо).

Значения, применяемые в качестве значений в начальный момент времени, будут представлять собой измерение перед введением дозы в день 1 каждого периода. Если какой-либо из тестов, запланированных в начальный момент времени, повторяют для любого пациента, значения последней повторной проверки будут считаться значениями в начальный момент времени при условии, что они были получены до введения IP.

Данные будут анализировать количественно с применением описательных статистик, качественно - путем сведения в таблицу клинических отклонений с применением критериев спонсора или регуляторных критериев.

Что касается частоты сердечных сокращений и кровяного давления, первичные данные и изменения от каждого значения в начальный момент времени до EOS (только для положения лежа на спине) будут обобщать в описательных статистиках для каждого типа измерения и в зависимости от популяции и группы лечения.

13.8.3.2. Вес и индекс массы тела.

Значения, применяемые в качестве значений в начальный момент времени, будут представлять собой значение в день -1. Вес будут анализировать как первичное значение параметра и процентное изме-

нение от значения в начальный момент времени. Индивидуальный BMI будут рассчитывать для любого момента времени оценки веса после начального момента времени.

Что касается веса, анализ "при получении лечения" будут выполнять с применением всех оценок после начального момента времени, выполненных во время периода лечения, включая значения повторных проверок.

Будут перечислены индивидуальные данные для веса и в данных BMI.

13.8.4. Электрокардиограмма.

Параметры ЭКГ, полученные при автоматическом считывании ЭКГ в 12 отведениях, применяют для подкрепления анализа безопасности.

Значения, применяемые в качестве значений в начальный момент времени, будут представлять собой значение до введения дозы в день 1 для каждого периода. Если какой-либо из тестов, запланированных в начальный момент времени, повторяют для любого пациента, значения последней повторной проверки будут считаться значениями в начальный момент времени при условии, что они были получены до первого периода введения лекарственного средства.

HR, PR-, QRS-, QT и скорректированный QT-интервал (QTc) будут анализировать как первичное значение параметра и изменение от начального момента времени до EOS.

Данные будут анализировать количественно с применением описательных статистик, качественно - путем сведения в таблицу клинических отклонений с применением критериев спонсора или регуляторных критериев.

Для всех параметров первичные данные и изменения от начального момента времени до EOS будут обобщаться в описательных статистиках в зависимости от популяции, параметра, популяции и группы лечения.

Будут перечислены индивидуальные данные для всех параметров, включая значения повторной проверки.

Кроме того, также отдельно будут перечислены пациенты с удлинением QTc (>450 мс) и/или изменением QTc от исходного уровня на >60 мс, с применением всех моментов времени после введения дозы.

Также будет предоставлен список пациентов по меньшей мере с одним отклонением от нормы качественной оценки (т. е. отклоняющаяся от нормы ЭКГ) после 1-го введения дозы.

13.8.5. Другие связанные параметры безопасности.

13.8.5.1. Антитела к AVE0010.

Будет предоставлен список пациентов с антителами к ликсисенатиду в начальный момент времени. При необходимости будут предоставлены частоты распределения.

13.9. Анализ фармакокинетических данных.

13.9.1. Фармакокинетические параметры.

Перечень фармакокинетических параметров приведен в разделе 9.3.5.

13.9.2. Статистический анализ.

Фармакокинетические параметры ликсисенатида будут обобщены с помощью описательных статистик (таких как среднее значение, геометрическое среднее значение, медианное значение, стандартное отклонение (SD), стандартная ошибка среднего значения (SEM), коэффициент вариации (CV), (минимум и максимум)) в зависимости от популяции и для каждого лечения под юрисдикцией отдела по Исследованию распределения лекарственных средств, безопасности и исследований на животных, Sanofi. Другие статистические анализы, описанные ниже, будут выполняться под юрисдикцией отдела "Биостатистики", Sanofi.

Первичный анализ будет основан на оцениваемой популяции.

Логарифмически преобразованные фармакокинетические параметры ликсисенатида C_{max} , AUC_{last} и AUC будут анализировать с применением линейной модели со смешанными эффектами с фиксированными параметрами для лечения, последовательности, периода и случайным параметром для взаимодействия пациент-последовательность. Если количество пациентов на последовательность является слишком низким, модель может быть адаптирована путем исключения эффекта последовательности.

Оценки и 90% CI для соотношения геометрических средних значений для 5 мг ликсисенатида в сравнении с 10 мг ликсисенатида будут получать путем расчета оценки и 90% CI для разницы между средними значениями для вида лечения в рамках линейной модели со смешанными эффектами, а затем преобразования соотношения путем обратного логарифмического преобразования в исходную шкалу.

13.10. Фармакокинетический/фармакодинамический анализ.

При необходимости будут выполнять исследовательский анализ PK/PD концентраций ликсисенатида в зависимости от фармакодинамики.

13.11. Промежуточный анализ.

Не планируется никакого промежуточного анализа.

14. Этические и регулятивные нормы.

14.1 Этические принципы.

Данное клиническое испытание будет проводиться в соответствии с принципами, установленными 18-ой Всемирной медицинской ассамблеей (Хельсинки, 1964), и всеми применимыми изменениями, ус-

тановленными Всемирными медицинскими ассамблеями, и рекомендациями ICH для обеспечения надлежащей клинической практики (GCP).

В соответствии с обязательствами публичного раскрытия Sanofi-Aventis это клиническое испытание будет зарегистрировано на веб-сайтах открытого реестра (например, clinicaltrials.gov, перед включением в исследование первого пациента). Реестр будет содержать основную информацию об испытании, достаточную для информирования заинтересованных пациентов (и их медицинских работников), как происходит включение в испытание.

14.2. Законодательные акты и нормативно-правовое регулирование.

Данное клиническое испытание будут проводить в соответствии со всеми международными руководствами, национальным правом и нормативно-правовым регулированием страны(стран), в которой(которых) выполняется клиническое испытание, а также любыми применимыми руководствами для взрослых пациентов и пациентов детского возраста.

14.3. Информированное согласие.

Исследователь (в соответствии с применимыми нормативными требованиями), или лицо, назначенное исследователем и находящееся под юрисдикцией исследователя, должно в полной мере информировать пациента в отношении всех аспектов, относящихся к клиническому испытанию, включая письменную информацию, предоставляющую одобрение/положительное решение комитета по вопросам этики (IRB/IEC) и органов здравоохранения (согласно региональным правилам). Всех участников следует информировать в максимально возможной степени об исследовании, используя язык и термины, которые они могут понять.

Перед участием пациента в клиническом испытании пациентом или законным представителем пациента, а также лицом, которое проводило обсуждение информированного согласия, должна быть подписана форма письменного информированного согласия, в ней должны быть заполнены имя, а также персональные данные. Пациенту будет предоставлена копия подписанной и датированной письменной формы информированного согласия.

В случае участия детей должно соблюдаться региональное законодательство для принятия решения о необходимости согласия одного или обоих родителей/опекунов. Если форму согласия подписывает только один родитель или опекун, исследователь должен задокументировать причину подписи только одного родителя или опекуна.

Кроме того, участники будут изъявлять согласие, как подробно описано ниже, или будут следовать стандартной практике для участников детского возраста, утвержденной комитетом по вопросам этики (IRB/IEC) в каждом центре участия (возраст согласия должен быть определен IRB/IEC или соответствовать региональным требованиям): Участники, которые могут прочесть форму согласия, будут делать это до написания своего имени и проставления даты или подписания и проставления даты на форме.

Участникам, которые могут писать, но не могут читать, форма согласия будет прочитана до написания их имени на форме.

14.4. Институциональный наблюдательный совет/независимый комитет по вопросам этики (irb/iec).

В соответствии с региональными правилами исследователь и/или спонсор должен предоставить этот протокол клинического испытания на рассмотрение соответствующему IRB/IEC и органам здравоохранения (в соответствии с региональными правилами), и необходимо пересылать соответствующей второй стороне копию письменного и датированного одобрения/положительного решения комитета по вопросам этики (IRB/IEC) (подписанного председателем, с указанием состава IRB/IEC) и органов здравоохранения (в соответствии с региональными правилами).

Клиническое испытание (номер исследования, название протокола клинического испытания и номер версии), просмотренные документы (протокол клинического испытания, форма информированного согласия, брошюра исследователя, научная биография исследователя и т. д.) и дата просмотра должны быть четко указаны в письменном одобрении/положительном решении IRB/IEC и органов здравоохранения (в соответствии с региональными правилами).

Исследуемый медицинский продукт не будут выдавать в исследовательский центр, и исследователь не будет начинать исследование до получения исследователем и спонсором письменного датированного одобрения/положительного решения.

Во время клинического испытания любое изменение или модификацию протокола клинического испытания следует предоставлять IRB/IEC и органам здравоохранения (в соответствии с региональными правилами) до введения в действие, за исключением случаев, когда изменение необходимо для устранения непосредственной угрозы для пациентов, в этом случае IRB/IEC следует информировать как можно быстрее. Также следует информировать о любом явлении, которое, во-видимому, может влиять на безопасность пациентов или продолжение проведения клинического испытания, в частности, любое изменение в отношении безопасности. Все обновления информации, вносимые в брошюру исследователя, будут отправлены в IRB/IEC.

Предварительный отчет отправляют в IRB/IEC и органы здравоохранения (в соответствии с региональными правилами) по меньшей мере один раз в год, а краткое изложение результатов исследования в конце клинического испытания.

Библиографические ссылки

1. Investigator's Brochure Lixisenatide, Edition No. 8, 01st April 2011
2. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet United States, 2003: general information. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheethtm>. Accessed June 6, 2008.
3. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Canadian Journal of Diabetes 2008;S161-S167. <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>
4. Pinhas-Hamiel O., Zeitler P. Clinical presentation BIBLIOGRAPHIC and treatment of type 2 diabetes in children. Pediatric Diabetes 2007;8(9): 16-27
5. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. Diabetes Care 2000; 23(3); 381-389.
6. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005
7. Exenatide (marketed as Byetta) information; <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/exenatide/default.htm>
8. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park J-S, Tomlinson MJ: Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care 25:89-94, 2002
9. Tanner JM, Davies, PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. J Pediatr 1985; 107(3):317-329.
10. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. Arch Dis Child. 1966;41(220):613-635
11. Wolever TMS, Jenkins D. JA, Ocana A.M, Rao VA, Collier G.C. Second-meal effect: low- glycemic -index foods eaten at dinner improve subsequent breakfast glycemic response. Am J Clin Nutr 1988;48:1041-7.
12. Nilsson A, Östman E, Preston T and Björck. Effects of Gi vs content of cereal fibre of the evening meal on glucose tolerance at a subsequent standardized breakfast. Eur. J Clin Nutr. 2008 62, 712-720.

Возрастные проценти для индекса массы тела (BMI) с учетом пола показаны на фиг. 3-4, также упомянутых как приложение А. На фиг. 3 показаны возрастные проценти для индекса массы тела мальчиков возрастом 2-20 лет. На фиг. 4 показаны возрастные проценти для индекса массы тела девочек возрастом 2-20 лет.

Приложение В. Уровни кровяного давления с учетом пола, возраста и перцентилей роста

90-й перцентиль кровяного давления у мальчиков возрастом от 2 до 17 лет в соответствии с перцентилем роста											
	90-й % систолического ВР для перцентилей роста, составляющего:						90-й % диастолического ВР для перцентилей роста, составляющего:				
Возраст	5-й	25-й	50-й	75-й	95-й		5-й	25-й	50-й	75-й	95-й
2	98	100	102	104	105		55	56	57	58	59
4	102	105	107	109	110		62	63	64	65	66
6	105	108	110	111	113		67	69	70	70	71
8	107	110	112	114	115		71	72	73	74	75
10	110	113	115	117	118		73	74	75	76	77
12	115	117	119	121	123		75	76	77	78	78
14	120	123	125	126	128		76	77	78	79	80
16	125	128	130	132	133		79	80	81	82	83
17	128	131	133	134	136		81	82	83	84	85

90-й перцентиль кровяного давления у девочек возрастом от 2 до 17 лет в соответствии с перцентилем роста											
	90-й % систолического ВР для перцентилей роста, составляющего:						90-й % диастолического ВР для перцентилей роста, составляющего:				
Возраст	5-й	25-й	50-й	75-й	95-й		5-й	25-й	50-й	75-й	95-й
2	99	100	102	103	104		57	58	58	59	60
4	101	103	104	106	107		63	64	65	65	66
6	104	106	107	109	110		67	68	69	69	70
8	108	110	111	112	113		70	71	71	72	73
10	112	114	115	116	117		73	73	74	75	76
12	116	118	119	120	121		75	78	76	77	78
14	119	121	122	124	125		77	78	79	79	80
16	122	123	125	126	127		79	79	80	81	82
17	122	124	125	126	128		79	79	80	81	82

Приложение С. Расчет клиренса креатина по формуле Кокрофта-Голта:

$$\text{Мужчины: клиренс креатинина [мл/мин.]} = \frac{(140 - \text{возраст [лет]}) \times \text{вес [кг]}}{\text{креатин [мг/дл]} \times 72}$$

$$\text{Женщины: клиренс креатинина [мл/мин.]} = \frac{(140 - \text{возраст [лет]}) \times \text{вес [кг]} \times 0,85}{\text{креатин [мг/дл]} \times 72}$$

Приложение D. Пробный прием пищи (стандартизированный завтрак).

Ensure Plus Next Generation Vanilla.

Перечень ингредиентов в порядке убывания:

вода, мальтодекстрин, гидролизованный кукурузный крахмал, сахароза, изолят молочного белка, масло канолы, казеинаты (казеинат кальция, казеинат натрия), кукурузное масло, минералы (цитрат натрия, цитрат калия, хлорид магния, хлорид калия, двухосновный фосфат магния, трехосновный фосфат кальция, двухосновный фосфат калия, сульфат железа, сульфат цинка, сульфат магния, сульфат меди, молибдат натрия, йодид калия, хлористый хром, селенат натрия), изолят соевого белка, вкусоароматическая добавка, соевый лецитин, целлюлоза, витамины (холина хлорид, аскорбиновая кислота, DL-альфа-токоферола ацетат, ниацинамид, пантотенат кальция, пиридоксина гидрохлорид, тиамин гидрохлорид, рибофлавин, пальмитат витамина А, бета-каротин, фолиевая кислота, филлохинон, биотин, витамин D3, цианокобаламин), карбоксиметилцеллюлоза натрия, желатиновая камедь.

Может содержать: хлорид натрия.

Приближенный анализ

	ЕДИНИЦА	НА 200 МЛ
Энергетическая ценность EU, ккал	ккал	300
Энергетическая ценность EU	кДж	1263
Белок	г	12,50
Жир	г	9,84
Углевод	г	40,40
Вода	г	154,86
ВИТАМИНЫ		
Витамин А (пальмитат)	мкг RE	175
Витамин А (пальмитат)	МЕ	584
Витамин А (β-каротин)	мкг RE	58
Витамин А (β-каротин)	МЕ	584
Витамин D ₃	мкг	4,0
Витамин D ₃	МЕ	160
Витамин Е	МЕ	6,4
Витамин К ₁	мкг	24
Витамин С	мг	24
Фолиевая кислота	мкг	80
Витамин В ₁	мг	0,40
Витамин В ₂	мг	0,54
Витамин В ₆	мг	0,54
Витамин В ₁₂	мкг	1,1
Ниациновый эквивалент	мг	5,2
Пантотеновая кислота	мг	2,2
Биотин	мкг	12
Холин	мг	110
МИНЕРАЛЫ		
Натрий	мг	184
Калий	мг	320
Хлорид	мг	220
Кальций	мг	120
Фосфор	мг	200
Магний	мг	60
Железо	мг	4,2
Цинк	мг	3,6
Марганец	мг	1,0
Медь	мкг	360
Йод	мкг	44
Селен	мкг	17
Хром	мкг	15
Модибден	мкг	32

Пример 2. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое испытание для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики ликсисенатида у пациентов детского возраста (10-17 лет) и взрослых пациентов с диабетом 2 типа.

Спонсор/компания: Sanofi
Лекарственное вещество (а): ликсисенатид (AVE0010)
Название исследования Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое испытание для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики ликсисенатида у пациентов детского возраста (10-17 лет) и взрослых пациентов с диабетом 2 типа.
Исследовательский центр (ы): Шесть центров из 4 стран (пациенты детского возраста из 4 центров в Мексике, Южной Африке и Соединенных Штатах Америки [США] и взрослые пациенты из 2 центров в США и Великобритании)
Период исследования: Дата включения в исследование первого пациента: 24 мая 2012 года Дата завершения исследования у последнего пациента: 2 марта 2014 года
Фаза разработки: фаза 1
Цели <i>Первичная цель:</i> <ul style="list-style-type: none"> Изучить эффекты однократной подкожно водимой (SC) дозы ликсисенатида, составляющей 5 мкг и 10 мкг, в сравнении с плацебо в отношении снижения уровня глюкозы после приема пищи (PPG), оцениваемого по площади под кривой концентрации глюкозы в плазме крови после приема стандартизированной жидкой пищи (завтрак) в детской популяции (10-17 лет) с диабетом 2 типа и у взрослых в качестве контроля. <i>Вторичные цели:</i> Оценить как в детской, так и во взрослой популяциях: <ul style="list-style-type: none"> Фармакокинетические (PK) параметры ликсисенатида в плазме крови после SC введения возрастающих однократных доз; Максимальное отклонение PPG, а также изменения концентраций инсулина, С-пептида и глюкагона в плазме крови после приема стандартизированного завтрака; Безопасность и переносимость
Методология: мультицентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, с однократной дозой, 3 периодами, 3 видами лечения, перекрестное в 6 последовательностях исследование пациентов детского возраста и взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (T2DM)

<p>Количество пациентов: Запланировано: 12 пациентов детского возраста/12 взрослых пациентов</p> <p>Рандомизировано: 12 пациентов детского возраста/13 взрослых пациентов</p> <p>Получили лечение: 12 пациентов детского возраста/12 взрослых пациентов</p> <p>Исследовано:</p>		
Обзор исследуемых популяций		
	Пациенты детского возраста	Взрослые пациенты
Количество пациентов в:		
Популяция для оценки фармакодинамики (N)	9 ^a	12
Полная анализируемая популяции для оценки фармакодинамики (N)	12	12
Популяция для оценки фармакокинетики (N)	8 ^b	10 ^b
Полная анализируемая популяции для оценки фармакокинетики (N)	12	12
Популяция для оценки безопасности (N)	12	12
<p>a Три пациента были исключены: у 2 пациентов наблюдалась рвота в пределах 4 часов после стандартизированного пробного приема пищи и 1 пациент съел только половину стандартизированного пробного приема пищи.</p> <p>b Четыре пациента детского возраста и 2 взрослых пациента были исключены: концентрации ликсисенатида в плазме крови ниже нижней границы количественного определения (LLOQ) во всех образцах по меньшей мере в одном периоде или не более 3 последовательных образцах выше LLOQ по меньшей мере в 1 периоде.</p>		
Постановка диагноза и критерии включения		
<p>Пациенты мужского и женского пола с T2DM, с приемом метформина или без него (при стабильной дозе в течение по меньшей мере 4 недель перед рандомизацией);</p> <p>Уровень HbA_{1c} $\geq 7\%$ и $\leq 10\%$ в момент скрининга; уровень C-пептида натощак $> 0,6$ нг/мл в момент скрининга; отрицательный результат в тесте на антитела к ассоциированному с инсулиновой белку и аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты.</p> <p>Детская популяция: пациенты мужского и женского пола возрастом ≥ 10 и < 18 лет, при этом по меньшей мере 3 пациента возрастом меньше 15 лет и не более 3 пациентов возрастом ≥ 16 и < 18 лет, индекс массы тела (BMI) $> 85^{\text{-го}}$ перцентиля для возраста и пола, и BMI ≤ 50 кг/м² (вес тела > 50 кг).</p> <p>Взрослая популяция: пациенты мужского и женского пола возрастом ≥ 18 и ≤ 65 лет и имеющие BMI > 25 кг/м² и ≤ 37 кг/м².</p>		
Исследуемые виды лечения		
Исследуемый медицинский продукт (исследуемые медицинские продукты):		
ликсисенатид и плацебо		
Состав: ликсисенатид (100 мкг/мл) и плацебо, предоставляемые в виде растворов для инъекции в 3-мл стеклянном картридже		
Путь (и) введения: SC инъекция с помощью инъекционного устройства типа шприц-ручка (OptiClik®)		
Режим дозирования: в каждом из 3 периодов лечения пациентам водили, в состоянии натощак, однократную дозу, составляющую 5 мкг ликсисенатида или 10 мкг ликсисенатида (при этом 5 мкг предшествовало уровню дозы 10 мкг) или плацебо (50 или 100 мкл), за 30 минут до стандартизированного жидкого завтрака.		
Продолжительность лечения: три периода лечения, каждый из которых длится 1 день (до 2 дней в случае помещения в лечебное учреждение вечером дня -1).		
Продолжительность наблюдения: до 7 недель для каждого пациента, включая скрининговый период длительностью до 28 дней, 3 периода лечения,		
длительностью до 2 дней, при этом каждый отделен периодом отмывки от 1 до 7 дней, и визит окончания лечения через 1-6 дней после последнего введения исследуемого медицинского продукта (IMP).		

Критерии оценки**фармакодинамика:***Первичная конечная точка:*

- уровень глюкозы в плазме крови: скорректированное значение $AUC_{0:30h-4:30}$ для уровня глюкозы в плазме крови: площадь под кривой для профиля зависимости концентрации глюкозы в плазме крови от времени, рассчитанной от момента начала приема стандартизированного завтрака (через 30 минут после инъекции IMP и уровень глюкозы в плазме крови перед приемом пищи =T0N30) до 4 часов спустя (T4N30), после вычитания значения перед приемом пищи (T0N30)

Вторичные конечные точки:

- Отклонение $PPG_{0:30h-4:30}$ ч: максимальное изменение PPG от момента начала приема стандартизированного завтрака (30 минут после инъекции IMP=T0N30) до 4 часов спустя (T4N30)

- $AUC_{0:30}$ ч-4:30 ч уровня глюкозы в плазме крови, инсулина, С-пептида и глюкагона: площадь под кривой для профилей зависимости концентрации глюкозы в плазме крови, инсулина, С-пептида или глюкагона от времени от момента начала приема стандартизированного завтрака (30 минут после инъекции IMP=T0N30) до 4 часов спустя (T4N30)

Безопасность: пациентов отслеживали с точки зрения безопасности с помощью нежелательных явлений (АЕ), сообщаемых пациентом или отмеченные исследователем, физического обследования, измерения температуры тела, стандартных клинико-лабораторных оценок, показателей жизненно важных функций и параметров электрокардиограммы (ЭКГ).

Фармакокинетика: концентрация ликсисенатида в плазме крови, PK параметры (максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови [C_{max}], время до достижения C_{max} [t_{max}], площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, рассчитанная с применением метода трапеций, от времени нуля до реального времени [AUC_{last}], площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, экстраполированная до бесконечности [AUC], площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, рассчитанная с применением метода трапеций от момента времени T0N30 до T4N30 [$AUC_{0:30}$ ч-4:30 ч]).

Моменты времени отбора образцов для анализов**фармакокинетики/фармакодинамики и биоаналитические методы**

Образцы крови для анализа фармакодинамики (PD) собирали в каждый период лечения для оценок уровня глюкозы в плазме крови, глюкагона, инсулина и С-пептида: образцы крови отбирали за 30 минут до стандартизированного завтрака и перед введением дозы (T0), затем непосредственно перед стандартизированным завтраком (T0N30 часов) и затем в T1, T1N30, T2, T2N30, T3N30 и T4N30 (т. е. через 30, 60, 90, 120, 180 и 240 минут после завтрака) для $AUC_{0:30}$ ч-4:30 ч для измерений уровня глюкозы в плазме крови, глюкагона, инсулина и С-пептида.

Количественный анализ уровня глюкозы в плазме крови проводили с применением анализа на глюкозу/гексокиназу Gluco-quant для определения глюкозы от Roche Diagnostics, Мангейм, Германия. Диапазон метода составлял 3-1000 мг/дл, при 1 мг/дл в качестве предела обнаружения (LOD), 3 мг/дл в качестве нижней границы количественного определения (LLOQ) и 1000 мг/дл в качестве верхней границы количественного определения.

Способ количественного анализа С-пептида человека проводили с применением электрохемилюминесцентного иммунологического анализа (ECLIA) от Roche Diagnostics, Мангейм, Германия. Диапазон метода составлял 0,2-25 нг/мл, при LLOQ 0,2 нг/мл и LOD 0,07 нг/мл.

Метод количественного анализа глюкагона проводили с применением радиоиммунологического анализа (RIA) от Euro-Diagnostica, Мальме, Швеция. Диапазон метода составлял 4,7-150 пмоль/л.

Метод количественного анализа инсулина проводили с применением анализа ECLIA от Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Мангейм, Германия. Диапазон метода составлял 1-875 мМЕ/мл, при LLOQ 1 мМЕ/мл и LOD 0,3 мМЕ/мл.

Образцы крови для PK анализа собирали в каждый период лечения для определения концентраций ликсисенатида в плазме крови: образцы крови отбирали за 30 минут до стандартизированного завтрака и перед введением дозы (T0), а затем в T0N30, T1, T1N30, T2N30, T3N30, T4N30 и T6N30. Концентрации ликсисенатида в плазме крови определяли с применением валидированного твердофазного иммуноферментного анализа по методу «сэндвич» с двумя антителами при LLOQ 5,5 пг/мл.

Статус в отношении антител к ликсисенатиду и, если он был положительным, концентрацию антител к ликсисенатиду определяли с применением валидированной методики Viascore со специфическими в отношении исследования и, таким образом, не определенными заранее, предельными концентрациями в виде LLOQ. Образцы крови отбирали только в день 1/периода 1 перед первым введением IMP.

Статистические методы

Пациентов детского возраста и взрослых пациентов анализировали отдельно. Результаты между 2 популяциями сравнивали описательно.

Фармакодинамика

В пределах каждого перекрестного исследования анализы первичной конечной точки PD выполняли на основании оцениваемой в отношении PD популяции с применением полной анализируемой популяции для оценки PD в качестве вспомогательных анализов. Скорректированные значения $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ для уровня глюкозы в плазме крови анализировали с применением линейной модели смешанных эффектов с последовательностью, периодом и эффектом лечения в качестве фиксированных эффектов, и взаимодействием пациент-последовательность в качестве случайного эффекта, а концентрации глюкозы в плазме крови в TON30 в качестве ковариаты. Разницы средних значений, определенных методом наименьших квадратов (LS), между группами лечения и соответствующие 95% доверительные интервалы (CI) оценивали в рамках линейной смешанной модели. Использовали уровень значимости $p < 0,05$.

Вторичные PD параметры анализировали с применением статистической модели, аналогичной описанной выше, с соответствующими значениями в TON30 в качестве ковариат.

Фармакокинетика

Статистические анализы PK параметров проводили на оцениваемой в отношении PK популяции с применением полной анализируемой популяции для оценки PK в качестве вспомогательных анализов.

Логарифмически преобразованные PK параметры ликсисенатида Смак, AUC_{last} и $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ анализировали с применением линейной модели со смешанными эффектами с фиксированными параметрами для последовательности, лечения и случайным параметром для взаимодействия пациент-последовательность. Оценки и 90% CI для соотношения геометрических средних значений 10 мкг ликсисенатида в сравнении с 5 мкг ликсисенатида получали путем расчета оценки и 90% CI для разницы между средними значениями для вида лечения в рамках линейной модели со смешанными эффектами, а затем преобразования соотношения путем обратного логарифмического преобразования в исходную шкалу.

Безопасность

Анализ безопасности был основан на рассмотрении индивидуальных значений (в случае клинически значимых отклонений от нормы) и описательных статистик (сводные таблицы и, при необходимости, графики) с учетом вида лечения.

Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (TEAE), классифицированные по системно-органному классам (SOC) и предпочтительным терминам, затем обобщали с учетом количества и процентной доли пациентов и количества TEAE. Индивидуальные клинические лабораторные данные, показатели жизненно важных функций и данные ЭКГ перечисляли и отмечали потенциально клинически значимые отклонения от нормы (PCSA), с указанием нижней и верхней границы клинических лабораторных показателей. Частоту пациентов с отклонениями от нормы и PCSA при "получении лечения" обобщали для каждого типа параметра по виду лечения.

Краткое описание:**Характеристики популяции**

Двенадцать пациентов детского возраста и 12 взрослых пациентов с T2DM было рандомизировано и получали лечение. Один дополнительный взрослый пациент был рандомизирован, но не получал лечение (этот пациент отказался от исследования по личным причинам до первого введения IMP). Все пациенты получали сопутствующую терапию метформином на протяжении исследования.

Демографические данные и характеристики в начальный момент времени для пациентов детского возраста и взрослых пациентов обобщены в таблице ниже.

Демографические данные, характеристики пациентов и заболевания в начальный момент времени у пациентов детского возраста и взрослых пациентов, популяция для оценки безопасности

	Пациенты детского		Взрослые пациенты
	возраста		
N	12	12	
Средний возраст (лет) [min-max]	13,9 [10-17]	51,3 [41-60]	
Возрастная группа (лет) (n, %)			
[10-15]	7 (58,3%)		
[15-16]	2 (16,7%)		
[16-18]	3 (25,0%)		
[18-50]		5 (41,7%)	
[50-65]		7 (58,3%)	
Пол (n [%])			
Мужской	6 (50%)	9 (75%)	
Женский	6 (50%)	3 (25%)	
Раса (n [%])			
Европеоиды/белые	1 (8,3%)	6 (50%)	
Монголоиды/представители восточной расы		1 (8,3%)	
Другие ^a	11 (91,7%)	5 (41,7%)	
Средний вес (кг) [min-max]	84,69 [56,0-129,0]	92,58 [74,7-135,3]	
Средний BMI (кг/м ²) [min-max]	31,42 [22,7-44,1]	31,79 [27,0-36,1]	
Продолжительность диабета (лет):	1,56 [0,5-7,9]	4,45 [1,9-20,4]	
Медианное значение [min-max]			
Продолжительность лечения метформином (лет):	1,56 [0,5-7,6]	2,13 [0,4-7,4]	
Медианное значение [min-max]			
Среднее значение уровня HbA _{1c} (%) [min-max]	8,65 [7,0-9,9]	8,43 [7,2-9,1]	

^a Среди 11 пациентов детского возраста, 7 сообщили о своем испанском происхождении и 4 сообщили о своей принадлежности к группе смешанных рас Южной Африки (люди негроидной расы Мыса Доброй Надежды). Пять взрослых пациентов сообщили о своем испанском или латиноамериканском происхождении.

Результаты фармакодинамического анализа:*Первичные конечные точки фармакодинамического анализа:*

В детской оцениваемой в отношении PD популяции скорректированное значение $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ для уровня глюкозы в плазме крови снижалось при однократных дозах ликсисенатида 5 и 10 мкг в сравнении с плацебо, но различия в сравнении с плацебо не были статистически значимыми. Что касается первичной конечной точки (скорректированное значение $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ для уровня глюкозы в плазме крови) разница средних значений, определенных методом LS, между дозой 5 мкг ликсисенатида и плацебо составила $-3,92$ ммоль.ч/л; 95% CI: от $-8,17$ до $0,34$

ммоль.ч/л, $p=0,0681$ ($-70,56$ мг.ч/дл; 95% CI: от $-147,15$ до $6,04$ мг.ч/дл). Разница средних значений, определенных методом LS, между 10 мкг ликсисенатида и плацебо составила $-1,52$ ммоль.ч/л; 95% CI: от $-5,59$ до $2,56$ ммоль.ч/л, $p=0,4359$ ($-27,33$ мг.ч/дл; 95% CI: от $-100,75$ до $46,10$ мг.ч/дл) (см. таблицы ниже).

Пациенты детского возраста - скорректированное значение $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ уровня глюкозы в плазме крови (ммоль.ч/л) перед приемом пищи на группу лечения и разница 5 мкг и 10 мкг ликсисенатида в сравнении с плацебо - оцениваемая в отношении PD популяция

Группа лечения	N	Средние значения, определенные методом наименьших квадратов (SE) ^a		95% CI для разницы [ммоль.ч/л]	p-значени е
		Скорректир ованное значение $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ уровня глюкозы в плазме крови [ммоль.ч/л]	Разница скорректирован ного значения $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ ч, уровня глюкозы в плазме крови в сравнении с плацебо [ммоль.ч/л]		
Плацебо	9	9,63 (3,95)			
5 мкг ликсисенати да	9	5,72 (3,99)	$-3,92$ (1,97)	($-8,17$; $0,34$)	0,0681
10 мкг ликсисенати да	9	8,11 (4,08)	$-1,52$ (1,89)	($-5,59$; $2,56$)	0,4359

^a SE (стандартная ошибка)

Пациенты детского возраста - скорректированное значение $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ уровня глюкозы в плазме крови (мг.ч/дл) перед приемом пищи на группу лечения и разница 5 мкг и 10 мкг ликсисенатида в сравнении с плацебо - оцениваемая в отношении PD популяция

Группа лечения	N	Средние значения, определенные методом наименьших квадратов (SE) ^a		95% CI для разницы [мг.ч/л]	p-значени е
		Скорректир ованное значение $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ уровня глюкозы в плазме крови [мг.ч/л]	Разница скорректированн ого значения $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ ч, уровня глюкозы в плазме крови в сравнении с плацебо [мг.ч/л]		
Плацебо	9	173,51 (71,24)			
5 мкг ликсисенати да	9	102,96 (71,81)	$-70,56$ (35,46)	($-147,15$; $6,04$)	0,0681
10 мкг ликсисенати да	9	146,19 (73,44)	$-27,33$ (34,00)	($-100,75$; $46,10$)	0,4359

^a SE (стандартная ошибка)

В отличие от пациентов детского возраста во взрослой оцениваемой в отношении PD популяции однократные дозы 5 и 10 мкг ликсисенатида значительно снижали PPG, оцениваемый как скорректированное значение $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ для уровня глюкозы в плазме крови по сравнению с плацебо. Разница средних значений, определенных методом LS, между дозой 5 мкг ликсисенатида и плацебо составила $-8,57$ ммоль.ч/л; 95% CI: от $-14,91$ до $-2,23$ ммоль.ч/л, $p=0,0104$ ($-154,41$

мг.ч/дл; 95% CI: от $-268,60$ до $-40,21$ мг.ч/дл). Разница средних значений, определенных методом LS, между 10 мкг ликсисенатида и плацебо составила $-15,48$ ммоль.ч/л; 95% CI: от $-21,59$ до $-9,38$ ммоль.ч/л, $p<0,0001$ ($-278,93$ мг.ч/дл; 95% CI: от $-388,96$ до $-168,90$ мг.ч/дл) (см. таблицы ниже). Разница между 10 и 5 мкг ликсисенатида не была статистически значимой.

Взрослые пациенты - скорректированное значение AUC _{0:30 ч-4:30 ч} уровня глюкозы в плазме крови (ммоль.ч/л) перед приемом пищи на группу лечения и разница 5 мкг и 10 мкг ликсисенатида в сравнении с плацебо - оцениваемая в отношении PD популяция					
Группа лечения	N	Средние значения, определенные методом наименьших квадратов (SE) ^a		95% CI для разницы [ммоль.ч/л]	p-значение
		Скорректированное значение AUC _{0:30 ч-4:30 ч} уровня глюкозы в плазме крови [ммоль.ч/л]	Разница скорректированного значения AUC _{0:30 ч-4:30 ч} уровня глюкозы в плазме крови, в сравнении с плацебо, [ммоль.ч/л]		
Плацебо	12	16,60 (2,46)			
5 мкг ликсисенатида	12	8,03 (2,95)	-8,57 (3,05)	(-14,91 ; -2,23)	0,0104
10 мкг ликсисенатида	12	1,11 (2,85)	-15,48 (2,93)	(-21,59 ; -9,38)	<0,0001
a SE (стандартная ошибка)					
Взрослые пациенты - скорректированное значение AUC _{0:30 ч-4:30 ч} уровня глюкозы в плазме крови (мг.ч/дл) перед приемом пищи на группу лечения и разница 5 мкг и 10 мкг ликсисенатида в сравнении с плацебо- оцениваемая в отношении PD популяция					
Группа лечения	N	Средние значения, определенные методом наименьших квадратов (SE) ^a		95% CI для разницы [мг.ч/л]	p-значение
		Скорректированное значение AUC _{0:30 ч-4:30 ч} уровня глюкозы в плазме крови [мг.ч/л]	Разница скорректированного значения AUC _{0:30 ч-4:30 ч} уровня глюкозы в плазме крови в сравнении с плацебо [мг.ч/л]		
Плацебо	12	299,01 (44,36)			
5 мкг ликсисенатида	12	144,60 (53,18)	-154,41 (54,99)	(-268,60 ; -40,21)	0,0104
10 мкг ликсисенатида	12	20,08 (51,37)	-278,93 (52,81)	(-388,96 ; -168,90)	<0,0001
a SE (стандартная ошибка)					
<i>Вторичные конечные точки фармакодинамики</i>					
В детской оцениваемой в отношении PD популяции результаты AUC _{0:30 ч-4:30 ч} для уровня глюкозы в плазме крови согласовывались с результатами для первичной конечной точки (скорректированное значение AUC _{0:30 ч-4:30 ч} уровня глюкозы в плазме крови). Однократная доза 5 мкг ликсисенатида значительно снижала максимальное отклонение PPG по сравнению с плацебо: разница средних значений, определенных методом LS, между 5 мкг ликсисенатида и плацебо составила -1,50 ммоль/л; 95% CI: от -2,94 до -0,07 ммоль/л, p=0,0415 (-27,08 мг/дл; 95% CI: от -52,95 до -1,22 мг/дл). Разница между 10 мкг ликсисенатида и плацебо не была статистически значимой: разница средних значений, определенных методом LS, составила -1,13 ммоль/л; 95% CI: от -2,50 до 0,25 ммоль/л, p=0,1005 (-20,30 мг/дл; 95% CI: от -45,09 до 4,50 мг/дл).					
В детской оцениваемой в отношении PD популяции AUC _{0:30 ч-4:30 ч} для уровней глюкозона, инсулина и С-пептида снижались при применении как 5, так и 10 мкг ликсисенатида по сравнению с плацебо, за исключением уровня инсулина, который повышался в случае 5 мкг ликсисенатида; однако, изменчивость была высокой (см. таблицы ниже). Разницы между 5 или 10 мкг ликсисенатида и плацебо не были статистически значимыми для любой из этих конечных точек, за исключением снижения уровня глюкозона в случае 10 мкг ликсисенатида. Статистически значимых различий между дозами ликсисенатида в отношении какой-либо вторичной конечной точки в детской оцениваемой в отношении PD популяции не наблюдали.					
Во взрослой оцениваемой в отношении PD популяции, результаты AUC _{0:30 ч-4:30 ч} для уровня глюкозы в плазме крови согласовывались с таковыми для первичной конечной точки (скорректированное значение AUC _{0:30 ч-4:30 ч} для уровня глюкозы в плазме крови). Однократные дозы 5 и 10 мкг ликсисенатида значительно снижали максимальное отклонение PPG в течение периода после приема пищи до 4 часов после стандартизированного завтрака по сравнению с плацебо. Разница средних значений, определенных методом LS, между 5мкг ликсисенатида и плацебо составила -2,78 ммоль/л; 95% CI: от -4,29 до -1,27 ммоль/л, p=0,0010 (-50,06 мг/дл; 95% CI: от -77,27 до -22,86 мг/дл), и разница средних значений, определенных методом LS, между 10 мкг ликсисенатида и плацебо составила -4,32 ммоль/л; 95% CI: от -5,77 до -2,87 ммоль/л, p<0,0001 (-77,85 мг/дл; 95% CI: от -103,95 до -51,76 мг/дл).					

<p>Во взрослой оцениваемой в отношении PD популяции AUC_{0:30 ч-4:30 ч} для уровня глюкагона, инсулина и С-пептида снижались при применении как 5, так и 10 мкг ликсисенатида по сравнению с плацебо, и эти снижения были статистически значимыми в случае 10 мкг ликсисенатида (см. таблицу ниже). Снижения AUC_{0:30 ч-4:30 ч} для уровней глюкагона и С-пептида не были статистически значимыми между дозами ликсисенатида. Снижение AUC_{0:30 ч-4:30 ч} для уровня инсулина в случае 10 мкг ликсисенатида по сравнению с 5 мкг ликсисенатида было статистически значимым; при этом разница средних значений, определенных методом LS, составила -378,97 пмоль.ч/л; 95% CI; от -711,56 до -46,38 пмоль.ч/л, p=0,0277 (-63,16 мкМЕ.ч/мл; 95% CI; от -118,59 до -7,73 мкМЕ.ч/мл).</p> <p>Пациенты детского возраста - AUC_{0:30 ч-4:30 ч} для уровня глюкозы в плазме крови, глюкагона, инсулина и С-пептида с учетом группы лечения и разница между 5 и 10 мкг ликсисенатида и плацебо (единицы SI) - оцениваемая в отношении PD популяция</p>						
<p>Средние значения, определенные методом наименьших квадратов (SE)^a</p>						
Параметр	Группа лечения	N	AUC _{0:30 ч-4:30 ч}	Разница в сравнении с плацебо	95% для CI разницы	p-значение
Уровень глюкозы в плазме крови (ммоль.ч/л)	Плацебо	9	44,50 (3,91)			
	5 мкг ликсисенатида	9	40,53 (3,94)	-3,97 (1,93)	(-8,13; 0,19)	0,0599
	10 мкг ликсисенатида	9	42,94 (4,03)	-1,56 (1,85)	(-5,55; 2,43)	0,4147
	Плацебо	9	664,83 (19,92)			
Уровень глюкагона (нг.ч/л)	5 мкг ликсисенатида	8	652,63 (22,22)	-12,20 (21,35)	(-58,05; 33,65)	0,5769
	Плацебо	9	621,48 (20,77)	-43,35 (18,30)	(-83,25; -3,45)	0,0356
Уровень инсулина (пмоль.ч/л)	Плацебо	7	1843,81 (297,88)			
	5 мкг ликсисенатида	8	1973,88 (243,52)	130,07 (372,42)	(-668,69; 928,83)	0,7321
Уровень С-пептида (нмоль.ч/л)	10 мкг ликсисенатида	8	1602,80 (239,93)	-241,01 (365,37)	(-1024,64; 542,63)	0,5202
	Плацебо	8	9,92 (0,56)			
	5 мкг ликсисенатида	8	9,87 (0,59)	-0,04 (0,80)	(-1,79; 1,71)	0,9565
	10 мкг ликсисенатида	8	9,21 (0,58)	-0,70 (0,74)	(-2,35; 0,94)	0,3631
<p>^a SE (стандартная ошибка)</p> <p>Пациенты детского возраста - AUC_{0:30 ч-4:30 ч} для уровня глюкозы в плазме крови, глюкагона, инсулина и С-пептида с учетом группы лечения и разница между 5 и 10 мкг ликсисенатида и плацебо (единицы US) - оцениваемая в отношении PD популяция</p>						
<p>Средние значения, определенные методом наименьших квадратов (SE)^a</p>						
Параметр	Группа лечения	N	AUC _{0:30 ч-4:30 ч}	Разница в сравнении с плацебо	95% CI для разницы	p-значение
Уровень глюкозы в плазме крови (мг.ч/дл)	Плацебо	9	801,63 (70,40)			
	5 мкг ликсисенатида	9	730,11 (70,95)	-71,52 (34,71)	(-146,51; 3,47)	0,0600
	10 мкг ликсисенатида	9	773,58 (72,53)	-28,04 (33,29)	(-99,92; 43,84)	0,4147
	Плацебо	9	664,83 (19,92)			
Уровень глюкагона (пг.ч/мл)	5 мкг ликсисенатида	8	652,63 (22,22)	-12,20 (21,35)	(-58,05; 33,65)	0,5769
	10 мкг ликсисенатида	9	621,48 (20,77)	-43,35 (18,30)	(-83,25; -3,45)	0,0356
Уровень инсулина (мкМЕ.ч/мл)	Плацебо	7	307,30 (49,65)			
	5 мкг ликсисенатида	8	328,98 (40,59)	21,68 (62,07)	(-111,45; 154,80)	0,7321
	10 мкг ликсисенатида	8	267,13 (39,99)	-40,17 (60,89)	(-170,77; 90,44)	0,5202
Уровень С-пептида (нг.ч/мл)	Плацебо	8	29,78 (1,69)			
	5 мкг ликсисенатида	8	29,65 (1,76)	-0,13 (2,41)	(-5,39; 5,12)	0,9565
	10 мкг ликсисенатида	8	27,67 (1,76)	-2,11 (2,22)	(-7,05; 2,82)	0,3631
	<p>^a SE (стандартная ошибка)</p>					

Взрослые пациенты - AUC_{0:30 ч-4:30 ч} для уровня глюкозы в плазме крови, глюкагона, инсулина и С-пептида с учетом группы лечения и разницы между 5 и 10 мкг ликсисенатида и плацебо (единицы SI) - оцениваемая в отношении PD						
Средние значения, определенные методом наименьших квадратов						
Параметр	Группа лечения	N	AUC_{0:30 ч-4:30 ч}	Разница в 95% CI для сравнении разницы с плацебо		p-значение
Уровень в плазме крови	Плацебо	12	54,32			
	5 мкг	12	45,75	-8,57	(-14,91; -	0,0104
Уровень (нг.ч/л)	ликсисенатид	12	(2,95)	(3,05)	2,23)	
	10 мкг	12	38,83	-15,48	(-21,59; -	<0,0001
Уровень (пмоль.ч/л)	Плацебо	12	628,98			
	5 мкг	12	612,44	-16,54	(-55,53; 22,46)	0,3834
Уровень (нмоль.ч/л)	ликсисенатид	12	(27,90)	(18,48)	(-92,89; -	0,0102
	10 мкг	12	575,30	-53,68	(18,59) -14,46)	
Уровень С-	Плацебо	12	1276,36			
	5 мкг	11	1181,62	-94,74	(-356,57; 167,09)	0,4579
Уровень С- (нмоль.ч/л)	ликсисенатид	12	(103,75)	(126,74)	-208,45)	
	10 мкг	12	802,65	-473,71	(-738,96; 0,0014	
Уровень С-	Плацебо	12	8,90			
	5 мкг	11	8,42	-0,47	(-1,81; -	0,4701
Уровень С-	10 мкг	12	6,81	-2,09	(-3,40; -	0,0036
	ликсисенатид					
a SE (стандартная ошибка)						
Взрослые пациенты- AUC_{0:30 ч-4:30 ч} дляуровня глюкозы в плазме крови, глюкагона, инсулина и С-пептида с учетом группы лечения и разница между 5 и 10 мкг ликсисенатида и плацебо (единицы US) - оцениваемая в отношении PD популяция						
Средние значения, определенные методом наименьших квадратов						
Параметр	Группа лечения	N	AUC_{0:30 ч-4:30 ч}	Разница в 95% CI для сравнении разницы с плацебо		p-значение
Уровень глюкозы в (мг.ч/дл)	Плацебо	12	978,50			
	5 мкг	12	(44,36)	-154,41	(-268,60 ; -40,21)	0,0104
Уровень (пг.ч/мл)	ликсисенатид	12	824,10	(54,99)	(-388,96; -	<0,0001
	10 мкг	12	699,58	-278,93	(52,81) 168,90)	
Уровень (пг.ч/мл)	Плацебо	12	628,98			
	5 мкг	12	612,44	-16,54	(-55,53; 22,46)	0,3834
Уровень (мкМЕ.ч/мл)	ликсисенатид	12	(27,90)	(18,48)	(-92,89; -	0,0102
	10 мкг	12	575,30	-53,68	(18,59) 14,46)	
Уровень С-	Плацебо	12	212,73			
	5 мкг	11	196,94	-15,79	(-59,43; 27,85)	0,4579
Уровень С-	ликсисенатид	12	(17,29)	(20,83)	(-123,16; -	0,0014
	10 мкг	12	133,77	-78,95	(21,12) 34,74)	
Уровень С-	Плацебо	12	(17,37)	(21,12)		
	5 мкг	11	26,71	-1,42	(-5,43; -	0,4701
Уровень С-	10 мкг	12	25,30	-6,27	(-10,21; -	0,0036
	ликсисенатид					
Уровень С-	Плацебо	12	20,45			
	10 мкг	12	20,45	-6,27	(-10,21; -	0,0036
Уровень С-	ликсисенатид					
	10 мкг	12	(1,67)	(1,88)	2,32)	
a SE (стандартная ошибка)						

Результаты фармакокинетического исследования

Концентрации ликсисенатида в плазме крови были ниже LLOQ во всех образцах от 2 пациентов детского возраста, которых лечили с помощью 10 мкг ликсисенатида, и 1 взрослого пациента, которого лечили с помощью 5 мкг ликсисенатида. Что касается 1 пациента детского возраста и 1 взрослого пациента, которых лечили с помощью 5 мкг ликсисенатида, и 1 пациента детского возраста, которого лечили с помощью 10 мкг ликсисенатида, значения не более чем 3 последовательных образцов были выше LLOQ, и, следовательно, эти пациенты не подходили для PK анализа.

В детской оцениваемой в отношении PK популяции воздействие ликсисенатида было подобным для обеих групп введения дозы. Высокую изменчивость наблюдали в случае 10 мкг ликсисенатида. В случае C_{max} коэффициент вариации (CV%) составил 47,7% для 5 мкг ликсисенатида и 74,3% для 10 мкг ликсисенатида. В случае AUC_{last} , CV% составил 78,2% для 5 мкг ликсисенатида и 101,1% для 10 мкг ликсисенатида. В детской оцениваемой в отношении PK популяции точечная оценка соотношения видов лечения (10 мкг ликсисенатида в сравнении с 5 мкг ликсисенатида) для C_{max} составила 1,04 (90% CI: от 0,71 до 1,51) и для AUC_{last} составила 0,88 (90% CI: от 0,51 до 1,49).

В детской полной популяции для оценки PK воздействие было немного выше у пациентов, которых лечили с помощью 10 мкг ликсисенатида, в сравнении с лечением с помощью 5 мкг ликсисенатида. Высокую изменчивость наблюдали для обеих групп введения дозы. В случае C_{max} , коэффициент вариации (CV%) составил 61,7 для 5 мкг ликсисенатида и 72,1 для 10 мкг ликсисенатида. В случае AUC_{last} CV% составил 92,5 для 5 мкг ликсисенатида и 97,4 для 10 мкг ликсисенатида.

После однократного SC введения дозы взрослым пациентам воздействие ликсисенатида повышалось с повышением дозы, и было пропорционально дозе в случае PK популяции и полной популяции для оценки PK.

Уровень ликсисенатида в плазме крови

Среднее значение \pm SD (среднее геометрическое значение) [CV%]	Дети		Взрослые	
	5 мкг ликсисенатид а	10 мкг ликсисенатида	5 мкг ликсисенатида	10 мкг ликсисенатида
N	8	8	10	10
C_{max} (нг/мл)	29,7 \pm 14,2 (26,3) [47,7]	34,3 \pm 25,4 (27,2) [74,3]	26,0 \pm 15,4 (22,8) [59,4]	56,9 \pm 21,3 (53,3) [37,5]
t_{max}^a (ч)	1,25 (0,48-3,50)	0,49 (0,48-3,55)	1,50 (0,42-3,50)	2,50 (0,42-3,50)
$t_{1/2z}$ (ч)	3,19 \pm 1,12 (3,01) [35,1] ^b	2,52 \pm 0,775 (2,41) [30,8] ^c	3,10 \pm 1,22 (2,89) [39,3]	2,79 \pm 1,35 (2,59) [48,1]
AUC_{last} (нг·ч/мл)	99,4 \pm 77,7 (76,9) [78,2]	108 \pm 109 (67,4) [101,1]	101 \pm 58,0 (90,8) [57,3]	242 \pm 90,0 (228) [37,2]
$AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ (нг·ч/мл)	82,5 \pm 54,6 (67,4) [66,2] ^b	88,0 \pm 76,0 (64,3) [86,4] ^c	77,2 \pm 42,4 (70,0) [54,9]	181 \pm 71,9 (168) [39,6]

^aМедианное значение (Min - Max)

субъекты оцениваемой детской популяции: 484001004-006, 484001008, 484001010, 710002001, 710002005, 710002009

^bN= 7, для субъекта 710002005 пропущенное значение не могло быть рассчитано

^cN= 7, для субъекта 710002009 пропущенное значение не могло быть рассчитано

Оцениваемая взрослая популяция: субъекты 826001004, 826001021, 840005006, 840005010-011, 840005014, 840005016-017, 840005020-021

Источник=исследование PKS: PKD11475; сценарий: P-D-A-EV-OD, версия 1, P-D-A-EV-OD-E02, версия 3

Точечные оценки соотношений видов лечения с 5 мкг - оцениваемая в помощь 10 мкг ликсисенатида в сравнении соотношении РК популяция		
Соотношение точечных оценок [90% CI]	Дети	Взрослые
N	8	10
C_{max}	1,04 [0,71-1,51]	2,34 [1,85-2,95]
AUC_{last}	0,88 [0,51-1,49]	2,51 [1,90-3,30]
$AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$	0,93 [0,57-1,50]	2,41 [1,88-3,08]

Результаты по оценке безопасности

Во время исследования не сообщалось ни о каких серьезных АЕ, и не было пациентов, которые прекратили участие в исследовании в связи с ТЕАЕ. В детской популяции 4 пациента (1 после инъекции плацебо, 1 после 5 мкг ликсисенатида и 2 после 10 мкг ликсисенатида) испытывали 6 ТЕАЕ (5 из SOC нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и 1 из SOC инфекций и паразитарных заболеваний). Из этих пациентов у 1 наблюдалась рвота слабой интенсивности через 43 минуты после инъекции плацебо (5 минут после стандартизированного жидкого завтрака), а у другого пациента наблюдалась рвота слабой интенсивности с сопутствующей тошнотой через 3 часа и 15 минут после инъекции 5 мкг ликсисенатида (2 часа и 31 минута после стандартизированного жидкого завтрака). У одного пациента наблюдалась диарея и сопутствующая тошнота после инъекции 10 мкг ликсисенатида. Частота возникновения ТЕАЕ была низкой во взрослой популяции (1 явление диареи у 1 пациента, принимающего плацебо). Все ТЕАЕ представляли собой явления от слабой до умеренной интенсивности. Все пациенты выздоровели без осложнений с применением корректирующего лечения или без него.

В детской популяции было несколько PCSA для кровяного давления без связи с IMP или введенной дозой. У нескольких пациентов были PCSA для параметров ЭКГ (удлиненные PR, QRS и QTc) без достоверного различия между ликсисенатидом и плацебо.

Отсутствовали PCSA (в ходе периода получения лечения) для кровяного давления или параметров ЭКГ во взрослой популяции.

Все пациенты, за исключением одного взрослого, не имели антител к ликсисенатиду при включении в исследование.

Выводы:

После стандартизированного жидкого завтрака у 12 пациентов детского возраста с T2DM возрастом от 10 до менее 18 лет, со средним значением уровня HbA_{1c} , составляющим 8,65%, и средним весом тела, составляющим 84,7 кг, которых лечили метформином в качестве фоновой терапии, наблюдали незначимое снижение уровня глюкозы в плазме крови (скорректированное значение $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ для уровня глюкозы в плазме крови и $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ для уровня глюкозы в плазме крови) при введении однократных доз 5 и 10 мкг ликсисенатида по сравнению с плацебо. В отличие от этого, однократные дозы 5 и 10 мкг ликсисенатида значимо снижали уровень глюкозы в плазме крови (скорректированное значение $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ для уровня глюкозы в плазме крови и $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ для уровня глюкозы в плазме крови) у 12 взрослых пациентов с T2DM по сравнению с плацебо. Этот эффект снижения PPG у взрослых пациентов, которых лечили с помощью 10 мкг ликсисенатида, был ассоциирован в течение такого же периода времени со статистически значимым снижением концентраций глюкагона, инсулина и С-пептида. Эти PD эффекты проявлялись в меньшей степени в случае 5 мкг ликсисенатида. У пациентов детского возраста, $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ для уровней глюкагона и С-пептида снижались в случае применения 5 и 10 мкг ликсисенатида по сравнению с плацебо, и эти эффекты были более выраженными в случае применения 10 мкг ликсисенатида ($p=0,04$ для снижения уровня глюкагона). Следует отметить, что большую изменчивость наблюдали преимущественно в случае $AUC_{0:30 \text{ ч}-4:30 \text{ ч}}$ для уровня инсулина, который повышался в случае применения 5 мкг ликсисенатида и снижался в случае применения 10 мкг ликсисенатида. После однократного подкожного введения воздействие ликсисенатида было подобным для обеих групп введения дозы у оцениваемых пациентов детского возраста, тогда как у взрослых пациентов воздействие ликсисенатида повышалось дозозависимым образом. В детской популяции для оценки РК воздействие ликсисенатида было слегка более высоким в случае более высокой дозы, составляющей 10 мкг. У пациентов детского возраста воздействие было аналогичным таковому у взрослых в случае 5 мкг ликсисенатида, однако ниже в случае 10 мкг ликсисенатида. Однократные дозы 5 и 10 мкг ликсисенатида были безопасными и хорошо переносились пациентами детского возраста и взрослыми пациентами.

Вспомогательные PD и РК данные

Взрослые пациенты - описательные статистики скорректированного значения $AUC_{0:30-4:30}$ ч для уровня глюкозы в плазме крови перед приемом пищи (ммоль*ч/л) с учетом группы лечения - оцениваемая в отношении PD популяция					
Описательные статистики скорректированного $GLU- AUC_{0:30-4:30}$ ч [ммоль*ч/л]					
Группа лечения	N	Среднее значение	Медианное значение	(min; max)	
Плацебо	12	17,51 (4,98)	16,50	(9,7; 25,7)	
5 мкг ликсисенатида	12	10,60 (6,83)	12,08	(-5,1; 18,6)	
10 мкг ликсисенатида	12	1,89 (8,36)	1,01	(-15,9; 16,3)	
Пациенты детского возраста - описательные статистики скорректированного значения $AUC_{0:30-4:30}$ ч для уровня глюкозы в плазме крови перед приемом пищи (ммоль*ч/л) с учетом группы лечения - оцениваемая в отношении PD популяция					
Описательные статистики скорректированного значения $GLU- AUC_{0:30-4:30}$ ч [ммоль*ч/л]					
Группа лечения	N	Среднее значение	Медианное значение	(min; max)	
Плацебо	9	10,10 (9,57)	7,89	(-2,1; 21,7)	
5 мкг ликсисенатида	9	6,24 (8,53)	3,77	(-3,2; 19,9)	
10 мкг ликсисенатида	9	8,76 (8,12)	4,63	(-0,3; 24,1)	
Взрослые пациенты - описательные статистики $AUC_{0:30-4:30}$ ч для уровня глюкозы в плазме крови, глюкагона, инсулина и С-пептида с учетом группы лечения - оцениваемая в отношении PD популяция					
Параметр	Группа лечения	N	Описательные статистики $AUC_{0:30-4:30}$ ч		
			Среднее значение (SD)	Медианное значение	min-max
Уровень глюкозы в плазме крови (ммоль*ч/л)	Плацебо	12	57,18 (12,06)	56,63	(37,4; 77,7)
	5 мкг ликсисенатида	12	47,60 (11,02)	49,08	(29,9; 71,2)
	10 мкг ликсисенатида	12	38,37 (11,37)	35,10	(22,5; 58,5)
Уровень глюкагона (нг.ч/л)	Плацебо	12	647,39 (132,49)	616,77	(500,3; 908,0)
	5 мкг ликсисенатида	12	628,56 (191,49)	591,56	(442,2; 1163,8)
	10 мкг ликсисенатида	12	564,83 (148,93)	513,67	(417,7; 950,6)
Уровень инсулина (пмоль.ч/л)	Плацебо	12	1488,52 (512,03)	1342,19	(763,6; 2859,4)
	5 мкг ликсисенатида	11	1314,15 (306,08)	1268,09	(879,7; 1841,0)
	10 мкг ликсисенатида	12	1015,12 (261,87)	1051,94	(641,6; 1317,8)
Уровень С-пептида (нмоль.ч/л)	Плацебо	12	8,73 (1,91)	8,82	(6,0; 13,3)
	5 мкг ликсисенатида	11	8,08 (1,24)	8,65	(5,9; 9,7)
	10 мкг ликсисенатида	12	7,08 (1,24)	7,25	(4,7; 9,1)
¹ SE (стандартная ошибка)					
Пациенты детского возраста - описательные статистики $AUC_{0:30-4:30}$ ч для уровня глюкозы в плазме крови, глюкагона, инсулина и С-пептида с учетом группы лечения - оцениваемая в отношении PD популяция					
Параметр	Группа лечения	N	Описательные статистики $AUC_{0:30-4:30}$ ч		
			Среднее значение (SD)	Медианное значение	min-max
Уровень глюкозы в плазме крови (ммоль*ч/л)	Плацебо	9	45,57 (19,78)	42,81	(19,4; 75,9)
	5 мкг ликсисенатида	9	39,60 (14,27)	41,03	(20,7; 55,9)
	10 мкг ликсисенатида	9	44,60 (17,44)	48,87	(17,9; 64,4)
Уровень глюкагона (нг.ч/л)	Плацебо	9	685,37 (130,00)	695,60	(456,9; 918,5)
	5 мкг ликсисенатида	8	616,84 (119,74)	592,97	(428,4; 763,9)
	10 мкг ликсисенатида	9	644,06 (117,88)	622,34	(444,1; 824,9)
Уровень инсулина (пмоль.ч/л)	Плацебо	7	2152,06 (942,87)	2587,48	(801,6; 3335,7)
	5 мкг ликсисенатида	8	2208,53 (1566,96)	1724,15	(405,7; 5330,2)
	10 мкг ликсисенатида	8	2143,02 (1393,59)	1691,69	(506,2; 4693,3)
Уровень С-	Плацебо	8	9,70 (1,75)	10,14	(6,6; 11,6)

пептида	5 мкг	8	9,68 (2,74)	9,18	(5,3; 14,5)
(нмоль·ч/л	ликсисенатида				
)	10 мкг	8	9,55 (3,00)	9,42	(5,3; 14,3)
	ликсисенатида				
¹ SE (стандартная ошибка)					

PK параметр для уровня ликсисенатида в плазме крови (полная популяция для оценки PK)

Среднее значение ± SD (среднее геометрическое значение) [CV%]	Взрослые		Дети	
	5 мкг ликсисенатида	10 мкг ликсисенатида	5 мкг ликсисенати да	10 мкг ликсисенатида
N	10 ^{*,#}	12	10 ^{#,**}	9 ^{**,***,+}
C _{max} (пг/мл)	26,0 ±15,4 (22,8) [59,4]	52,8 ±21,7 (48,8) [41,1]	25,3 ±15,6 (20,4) [61,7]	33,3 ± 24,0 (27,0) [72,1]
t _{max} ^a (ч)	1,50 (0,42-3,50)	2,50 (0,42-4,50)	1,50 (0,48-4,50)	0,50 (0,48-3,55)
AUC _{last} (пг·ч/мл)	101 ±58,0 (90,8) [57,3]	228 ± 89,0 (213) [39,0]	83,0 ±76,8 (57,1) [92,5]	105 ±102 (68,9) [97,4]
AUC _{0,5-4,5} (пг·ч/мл)	77,2 ±42,4 (70,0) [54,9]	169 ±72,4 (155) [43,0]	74,7 ± 55,2 (57,9) [73,9] ^b	86,8 ±71,2 (65,6) [82,1]

^a Медианное значение (Min - Max).

*826001011; **484001001, ***710002007, значения всех образцов были ниже LLOQ.

^c840003002, #826001020 ; +484001003, значения не более 3 последовательных образцов были выше LLOQ и, следовательно, они не подходили для PK анализа.

^b N=8, нельзя было рассчитать для пациентов.

710002005, 710002007, следовательно, они не включены в сводные статистики.

Источник=РКБ исследование: PKD11475; P-D-A-EV-OD, версия 1, P-D-A-EV-OD-E02, версия 3.

Пример 3.

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с повышением дозы в отношении безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики ликсисенатида у пациентов детского возраста с диабетом 2 типа, который не контролируется должным образом с помощью метформина и/или базального инсулина.

Краткое описание клинического испытания.

ЗАГОЛОВОК	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с повышением дозы в отношении безопасности,
	фармакокинетики и фармакодинамики ликсисенатида у пациентов детского возраста с диабетом 2 типа, который не контролируется должным образом с помощью метформина и/или базального инсулина.
ИССЛЕДОВАТЕЛЬ/МЕСТОПОЛОЖЕНИЕ ИСПЫТАНИЙ	Международное, мультицентровое
ЦЕЛЬ (И) ИССЛЕДОВАНИЯ	<p>Первичная цель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • продемонстрировать безопасность 14-дневных повторных доз 5 мкг, 10 мкг и 20 мкг ликсисенатида по сравнению с плацебо у пациентов детского возраста с диабетом 2 типа. <p>Вторичные цели:</p> <ul style="list-style-type: none"> • оценить концентрации ликсисенатида в плазме крови после повторных доз 5 мкг, 10 мкг и 20 мкг и фармакокинетические параметры повторяющихся доз 20 мкг ликсисенатида в плазме крови у пациентов детского возраста с диабетом 2 типа; • оценить изменение в отношении начального момента времени концентраций глюкозы в плазме крови после приема пищи в течение стандартизированного пробного приема пищи после повторных доз ликсисенатида 5 мкг, 10 мкг и 20 мкг в сравнении с плацебо.
ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ	<p>Фаза I, мультицентровое, рандомизированное (3:1), двойное слепое, плацебо-контролируемое, с повышением дозы исследование.</p> <p>Исследование включает:</p> <ul style="list-style-type: none"> • скрининговый период длительностью до 3 недель, • 6-недельный, рандомизированный двойной слепой период лечения с 2 параллельными группами (режим лечения, предусматривающий плацебо/режим лечения, предусматривающий ликсисенатид) и инкрементные последовательные стадии продолжительностью 2 недели для повышения дозы ликсисенатида (5 мкг, 10 мкг и 20 мкг) или соответствующего плацебо, • период последующего наблюдения после окончания лечения длительностью 3 дня.
ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ Основные критерии отбора	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты мужского и женского пола с задокументированным сахарным диабетом 2 типа, который не в достаточной степени контролируется дозой метформина ≥ 1000 мг/день (или максимально переносимой дозой в соответствии с мнением исследователя) при стабильной схеме в течение 8 недель до рандомизации и/или стабильной схеме введения базального инсулина в отдельности или в комбинации в течение 12 недель перед рандомизацией. • Возраст ≥ 10 и < 18 лет (по меньшей мере 4 пациента в возрасте меньше 16 лет). • Уровень HbA1c $>6,5\%$ и $\leq 11\%$. • Индекс массы тела (BMI) >85-го перцентиля для возраста и пола и BMI ≤ 50

	<p>кг/м².</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уровень С-пептида натощак в момент скрининга > 0,6 нг/мл. • Отрицательный результат в тесте на антитела к ассоциированному с инсулиновой белку (IA2) и аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD).
<p>Общее ожидаемое количество пациентов: Ожидаемое количество исследовательских центров</p>	<p>В общей сложности 24 пациента Tbd</p>
<p>ИССЛЕДУЕМЫЙ ВИД (Ы) ЛЕЧЕНИЯ</p> <p>Изучаемый медицинский продукт (ы)</p> <p>Состав:</p> <p>Путь (и) введения:</p> <p>Режим дозирования:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • В ходе первой части двойного слепого периода лечения с помощью 5 мкг ликсисенатида или соответствующего плацебо в течение 14 дней. <p>Изучаемое лекарственное средство: 5 мкг ликсисенатида.</p> <p>Ликсисенатид будет поставляться как одноразовая предварительно заполненная шприц-ручка, т. е. устройство для самоинъекции (Tactipen®), содержащее 3 мл стерильного водного раствора для подкожной (s.c.) инъекции в 3-мл объеме, содержащего 300 мкг активного ингредиента (т. е., 100 мкг/мл), глицерин, тригидрат ацетата натрия, метионин, метакрезол, HCL/NaOH, воду для инъекции.</p> <p>Контрольное лекарственное средство: соответствующее ликсисенатиду плацебо.</p> <p>Соответствующее ликсисенатиду плацебо будет поставляться как стерильный водный раствор объемом 3 мл.</p> <p>Как ликсисенатид, так и соответствующее плацебо подлежат введению один раз в сутки с помощью устройства для самоинъекции в виде шприц-ручки, и объем, предназначенный для введения, будет составлять 50 мкл.</p> <p>Путь (пути) введения: s.c.</p> <ul style="list-style-type: none"> • В ходе второй части двойного слепого периода лечения с помощью 10 мкг ликсисенатида или соответствующего плацебо в течение 14 дней. Изучаемое лекарственное средство: 10 мкг ликсисенатида. <p>Ликсисенатид поставляют в виде зеленой одноразовой предварительно заполненной шприц-ручки, т. е. устройства для самоинъекции (Delta 14®), содержащей 3 мл стерильного водного раствора для s.c. инъекции со 150 мкг активного ингредиента (т. е. 50 мкг/мл), глицерином, тригидратом ацетата натрия, метионином, метакрезолом, CL/NaOH, водой для инъекции. Инжектор типа шприц-ручка с ликсисенатидом обеспечивает дозирование четырнадцати фиксированных доз по 200 мкл.</p> <p>Контрольное лекарственное средство: соответствующее ликсисенатиду плацебо.</p> <p>Соответствующее ликсисенатиду плацебо будет поставляться как стерильный водный раствор объемом 3 мл.</p>

	<p>Как ликсисенатид, так и соответствующее плацебо подлежат введению один раз в сутки с помощью устройства для самоинъекции в виде шприц-ручки (Delta 14® зеленого цвета), и объем, предназначенный для введения, будет составлять 200 мкл.</p> <p>Путь (пути) введения: s.c.</p> <ul style="list-style-type: none"> • В ходе третьей части двойного слепого периода лечения с помощью 20 мкг ликсисенатида в течение 14 дней или соответствующего плацебо. <p>Изучаемое лекарственное средство: 20 мкг ликсисенатида.</p> <p>Ликсисенатид поставляют в виде одноразового устройства для самоинъекции пурпурного цвета (Delta 14®), содержащего 3 мл стерильного водного раствора для s.c. инъекции с 300 мкг активного ингредиента (т. е., 100 мкг/мл), глицерином, тригидратом ацетата натрия, метионином, метакрезолом, HCCRNaOH, водой для инъекции. Инжектор типа шприц-ручка с ликсисенатидом обеспечивает дозирование четырнадцати фиксированных доз по 200 мкл.</p> <p>Контрольное лекарственное средство: соответствующее ликсисенатиду плацебо. Соответствующее ликсисенатиду плацебо будет поставляться как стерильный водный раствор объемом 3 мл.</p>
	<p>Как ликсисенатид, так и соответствующее плацебо подлежат введению один раз в сутки с помощью устройства для самоинъекции в виде шприц-ручки (Delta 14® пурпурного цвета), и объем, предназначенный для введения, будет составлять 200 мкл.</p> <p>Путь (и) введения: s.c.</p> <p>Перед началом каждой стадии повышения дозы пациентов и/или их родителей будет тренировать в исследовательском центре сотрудники штата исследования/медицинская сестра в отношении применения каждого типа инжектора типа шприц-ручка непосредственно перед тем, как они начинают принимать новую дозу ежедневной подкожной инъекции ликсисенатида или плацебо. Кроме того, при необходимости, в зависимости от зрелости пациента, может быть предложена услуга сестринского ухода на дому в течение первых 3 инъекций (или более, при необходимости) для обеспечения надлежащего соблюдения режима.</p> <p>В домашних условиях инъекции следует осуществлять один раз в сутки в пределах 1 часа до завтрака. При визитах в исследовательский центр инъекции следует осуществлять один раз в сутки за примерно 30 минут до начала приема стандартизированного завтрака.</p> <p>Фоновую противодиабетическую терапию будут назначать ежедневно приблизительно в одно и</p>

	то же время суток, в которое она обычно проводится; при этом может потребоваться корректировка дозы базального инсулина с надзором исследователя или квалифицированного специалиста с медицинским дипломом.
Неисследуемый медицинский продукт(ы) (в соответствующих случаях) Состав: Путь(и) введения: Режим дозирования:	Не предусмотрено
ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА(И) И ОСНОВНАЯ ВТОРИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА(И)	<p>Первичная конечная точка</p> <p>Безопасность. Оценки нежелательных явлений (АЕ) /нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (ТЕАЕ), клинико-лабораторные (гематологическое исследование, биохимический анализ, анализ липазы и амилазы, анализ мочи) оценки, включая показатели жизненно важных функций, параметры ЭКГ в 12 отведениях, температуру тела и физикальное обследование.</p> <p>Вторичные конечные точки</p> <p>Фармакокинетика</p> <ul style="list-style-type: none"> • PK параметры (C_{max}, t_{max}, $AUC_{0-4,5}$) после 14-дневных повторных введений доз при 20 мкг в день 42. • Концентрации ликсисенатида в плазме крови через 0, 0,5, 1,5 и 2,5 часов после инъекции IMP, т. е. T0 перед приемом IMP, перед T0,5, T1,5 и T2,5, после 14-дневных повторных введений доз 5 мкг, 10 мкг и 20 мкг в день 14, день 28 и день 42. <p>Фармакодинамика</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изменение в отношении начального момента времени уровня глюкозы в плазме крови $AUC_{0-4,5}$ после 14-дневных повторных введений доз 20 мкг в день 42. • Изменение в отношении начального момента времени после приема пищи, отклонения уровня глюкозы в плазме крови через 1Н после пробного приема пищи и 2Н после пробного приема пищи, т. е. отличие T1,5-T0 и T2,5-T0 после 14-дневных повторных введений доз 5 мкг, 10 мкг и 20 мкг в дни 14, 28 и 42. <p>Антитела к ликсисенатиду: оценка перед первым введением доз при визите 2 (день -1) и после 14-дневных повторных введений доз 5 мкг, 10 мкг и 20 мкг.</p> <p>Другие конечные точки</p> <p>Вес тела, HbA1c в начальный момент времени и после 14-дневных повторных введений доз 20 мкг.</p>
ГРАФИК ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНОК	<p>Скрининговый период: от недели 3 до недели -1.</p> <p>При визите 2 (день -1): очная тренировка пациентов и/или родителя(родителей) в отношении применения инжектора типа шприц-ручка для IMP, применения глюкометра, применения записей в дневнике, информирование в отношении гипогликемии и обучение организации лечения; тренировка подкожной</p>

	<p>инъекции IMP для медицинской сестры, предоставляющей услуги на дому, если таковая имеется, которая несет ответственность за введение соответствующей дозы и с учетом данного состояния (амбулаторная процедура исключается при визитах в исследовательский центр).</p> <p>Оценки фармакодинамики в начальный момент времени с забором образцов крови за 0,5 часа до приема стандартного завтрака (т. е., T0). Затем забор образцов крови будут выполнять через 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5 и 4,5 часа после завтрака (т. е., T1, T1,5, T2, T2,5, T3,5 и T4,5).</p> <p>Рандомизированный, двойной слепой плацебо-контролируемый период лечения с повышением дозы каждые 14 дней (5 мкг, 10 мкг и 20 мкг или соответствующее плацебо).</p> <p>Каждые 2 недели, визиты в исследовательском центр: визит 3 (день 14), визит 4 (день 28) и визит 5 (день 42) для безопасности, фармакодинамики и фармакокинетических оценок. Эти визиты в исследовательском центре требуют, чтобы пациенты были в состоянии натощак для забора образцов крови до инъекции IMP (примерно за 30 мин. до начала приема стандартного завтрака, т. е. T0). Затем забор образцов крови будут осуществлять в следующие моменты времени:</p> <ul style="list-style-type: none"> • • 0 (непосредственно перед инъекцией IMP), 0,5 (только PK), 1,5 и 2,5 часа после инъекции IMP (т. е. T0, T0,5, T1,5 и T2,5) при визите 3 (день 14) и визите 4 (день 28), • • 0, 0,5 (только PK), 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5 и 4,5 мин (т. е. T0, T0,5, T1, T1,5, T2, T2,5, T3,5 и T4,5) при визите 5 (день 42). <p>Безопасность: обратитесь к графику процедур на протяжении исследования для информации физикального обследования, температуры тела и показателей жизненно важных функций, ЭКГ в 12 отведениях и лабораторных оценок. На всем протяжении исследования: регистрация нежелательных явлений.</p>
СТАТИСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ	<p>Результаты анализов будут интерпретировать исследовательским путем, не будут проводить никаких подтверждающих анализов.</p> <p>Безопасность</p> <p>Все рандомизированные пациенты, получающие по меньшей мере одну дозу IMP (независимо от количества вводимого средства для лечения), будут включены в популяцию для оценки безопасности.</p> <p>Анализ безопасности будут проводить на популяции для оценки безопасности, основанном на индивидуальных значениях (клинически значимых отклонений от нормы) и описательных статистиках (сводные таблицы и графики при необходимости). Индивидуальные значения будут выделены для потенциальных клинически значимых отклонений от нормы (PCSA), TEAE будут сведены в таблицу (количества и проценты). Описательные статистики будут создавать по уровню дозы/лечению для</p>

	<p>выбранных представляющих интерес параметров. Показатели жизненно важных функций, показатели лабораторных исследований и параметры ЭКГ, а также изменения по сравнению со значением в начальный момент времени (при необходимости) будут анализировать по уровню дозы/лечению с применением описательных статистик.</p> <p>Количество и процентная доля пациентов с позитивным/негативным статусом антител будут обобщены по уровню дозы.</p> <p>Фармакокинетика (PK)</p> <p>Концентрации AVE0010 в плазме крови будут обобщены по статусу антител для каждого уровня дозы с применением описательных статистик. Параметры PK (C_{max}, T_{max}, $AUC_{0-0,45}$) будут обобщены по статусу антител для уровня дозы 20 мкг с применением описательных статистик.</p> <p>Фармакодинамика (PD)</p> <p>Описательные статистики и графики будут предоставлены для первичных данных и изменения от начального момента времени. Будут осуществлять анализы по уровню дозы/лечению.</p> <p>Связь между PK и PD будет исследована графически при уровне дозы 20 мкг.</p> <p>О результатах PK-моделирования и анализа PK/PD будут сообщать отдельно.</p> <p>Другие анализы</p> <p>Описательные статистики и графики будут предоставлены для первичных данных и абсолютного изменения от начального момента времени для HbA1c и веса тела.</p>
<p>ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПЕРИОДА ИССЛЕДОВАНИЯ (для пациента)</p>	<p>Продолжительность каждой части исследования для одного пациента</p> <ul style="list-style-type: none"> - Скрининг: от дня -21 до дня -1 (пребывание в больнице в течение ночи от дня -1 до дня 1 или два отдельных визита). - Период лечения: 6 недель (от дня 1 до дня 42) с визитом в исследовательский центр перед повышением дозы каждые 2 недели. - Последующее наблюдение и окончание исследования: день 45. - Общая продолжительность исследования: до 10 недель.

1. Графики процедур.

1.1. Графическое изображение плана исследования.

Графическое изображение плана исследования из примера 3 показано на фиг. 17.

1.2. График процедур на протяжении исследования.

Фаза	Фаза скрининга		Период лечения						Окончание исследования (EOS)
	от W-3 до W-2	W-1	W1	W2	W3	W4	W5	W6	
Неделя									
День	от D-21 до D-7	D-1	D1	D14	D15	D28	D29	D42	D45
Интервал для проведения визита (дни)		-2		+3		+3		+3	+3
Визит	1	2	3	4		5		6	7
Информированное согласие	X								
Пребывание в больнице в течение ночи или 2 отдельных визита ^a		←-----							
		X	X						
Выписка									
Визит в клинический исследовательский центр ^b	X			X		X		X	X
Медицинский/хирургический анамнез	X	X							
Сбор сведений о ранее получаемых/сопутствующих лекарственных препаратах	←-----								
Рост	X								
Стадия Таннера	X								
Тест на аутоантитела ^c	X								
C-пептид	X								
Анализ мочи на наличие наркотических веществ, проба на алкоголь ^d	X	X							
Критерии включения/исключения	X	X							
IRT-звонок ^e	X	X		X		X		X	X
Включение/рандомизация ^f		X							
Стандартизированный прием пищи в состоянии натошак ^g		X		X		X		X	
Введение исследуемого средства лечения									
Инструкции для набора с		X							
инжектором типа шприц-ручка/применение ^h									
Выдача IMP ⁱ		X		X		X			
Введение IMP ^j				-----	-----	-----			
Другое противодиабетическое соединение ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Другой выданный материал									
Инструкции для глюкометра и дневника									
Глюкометр		X		X		X			
Дневник ^l		X	X	X		X		X	

Фаза	Фаза скрининга		Период лечения						Окончание исследования (EOS)
	от W-3 до W-2	W-1	W1	W2	W3	W4	W5	W6	
Неделя									
День	от D-21 до D-7	D-1	D1	D14	D15	D28	D29	D42	D45
Интервал для проведения визита (дни)		-2		+3		+3		+3	+3
Визит	1	2	3	4		5		6	7
Безопасность									
Физикальное обследование	X	X		X ^m		X ^m		X ^m	X
Вес тела	X	X		X ^m		X ^m		X ^m	X
Измерение температуры тела	X	X							X
Кровяное давление ⁿ	X	X		X ^m		X ^m		X ^m	X
Частота сердечных сокращений ^o	X	X							X
ЭКГ в 12 отведениях ^p	X	X							X
Серологические исследования ^r	X								
Гематологическое исследование, биохимический анализ, анализ мочи ^q	X								X
Анализ крови β-HCG (в соответствующих случаях) ^s	X								X
Тест мочи на наличие беременности (в соответствующих случаях) ^t		X ^m		X ^m		X ^m		X ^m	
Тест на панкреатические ферменты ^u		X		X		X		X	
Антитела к ликсисенатиду		AB00		AB01 ^m		AB02 ^m		AB03 ^m	
Сбор данных о нежелательном явлении/SAE	←-----								

Фаза	Фаза скрининга		Период лечения							Окончание
	от W-3 до W-	W-1	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	
Неделя	от D-21 до	D-1	D1	D14	D15	D28	D29	D42	D45	
Интервал для проведения		-2		+3		+3		+3		
Визит	1	2	3	4		5		6	7	
Фармакокинетика				X		X		X		
Фармакокинетические параметры образцов										
Фармакодинамика										
Уровень глюкозы в плазме		X		X		X		X		
HbA1c	X							X		

а Любое пребывание в больнице в течение ночи от дня -1 до дня 1 для удобства пациента/родителя(родителей) и в соответствии с возможностями исследовательского центра или 2 отдельных визита.

б Только один запланированный визит.

с Забор образцов крови следует проводить по меньшей мере в день -15 (tbc) для получения результатов теста на аутоантитела (антитела к IA2 и антитела к GAD) до рандомизации.

д Анализ мочи на наличие наркотических веществ: амфетаминов/метамфетаминов, барбитуратов, бензодиазепинов, каннабиноидов, кокаина, опиатов e Звонок в IRT (интерактивная технология связи) при каждом визите ; при VI: назначение номера пациента при скрининге ; при V2, V3, V4: назначение номера набора для лечения пациента, подлежащего применению в течение 2 недель от дня после данного визита (т. е., день 1, день 15, день 29, соответственно)- при V6 для окончания лечения и при EOS или для отсего по результатам скрининга или исключения из исследования в течение периода лечения, если таковые имеют место.

f Рандомизация с применением IRT.

g Проведение жидкого стандартного пробного приема пищи, предоставленного медицинским персоналом.

h Пробный набор для демонстрации пациенту/родителям и медицинской сестре перед началом каждого периода лечения.

i Новый набор, подлежащий выдаче, содержащий инъекторы типа шприц-ручка для 2-недельного периода лечения, начинающегося через день после данного визита.

j Подкожная инъекция IMP примерно за 30 минут до завтрака (при визитах V3, V4 о времени инъекции и приеме завтрака с точностью сообщали в eCRF).

к Введение метформина как обычно, за исключением при V3, V4 и V5, во время ланча (после последнего забора образцов крови); начиная с дня 1 базальный инсулин всегда вводили один раз в сутки приблизительно в одно и то же время суток, в которое его обычно проводят; кем-либо из пациента/медицинской сестры в одно и то же время, что и инъекцию IMP, или вечером; корректировка дозы базального инсулина, при необходимости.

l Дневник, подлежащий выдаче при V2 и проверке при визитах V3, V4, V5 и V6.

m Перед введением исследуемого лекарственного средства или перед завтраком при V2.

n Показатели жизненно важных функций (частота сердечных сокращений и кровяное давление), измеренные после 10 мин отдыха в положении лежа на спине.

о ЭКГ в 12 отведениях будут регистрировать после по меньшей мере 10 мин в положении лежа на спине. Будет проводиться автоматическое считывание.

р Антиген гепатита В и антитела к вирусу гепатита С.

q Гематологическое исследование: содержание эритроцитов, гематокрит, уровень гемоглобина, содержание лейкоцитов с определением лейкоцитарной формулы (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, базофилы, эозинофилы), уровень тромбоцитов; биохимический анализ сыворотки крови: уровни натрия, калия, хлоридов, кальция, AST, ALT, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (GGT), общего и конъюгированного билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, альбумина, общего белка, общего холестерина, триглицеридов, креатинфосфокиназы (СРК), амилазы, липазы, и в момент скрининга определение только уровня кальцитонина; анализ мочи: уровни белков, глюкозы, клеток крови (эритроцитов/лейкоцитов), кетоновых тел, pH.

г У женщин со способностью к деторождению (стадии Таннера > 3), определение уровня бета-НСГ в сыворотке крови только при скрининге.

с У всех женщин, анализ мочи на наличие беременности.

t Тест на липазу и амилазу.

u Фармакокинетический профиль; анализ в центральной лаборатории.

v Фармакодинамический профиль; анализ в центральной лаборатории.

1.3. График процедур на протяжении периода.

1.3.1. Пребывание в больнице в течение ночи от дня -1 до дня 1.

Фаза	Конец скрининга										Начало периода лечения		
Неделя	W-1										W-1		
День	W-1										W-1		
Визит	V2												
Время (час/минута) Т (ч)	0Н Т0	0,5 Н Т0,5	1 Н Т1	1,5 Н Т1,5	2 Н Т2	2,5 Н Т2,5	3 Н Т3,5	4,5 Н Т4,5	5 Н	0Н Т0	0,5 Н Т0,5	1 Н Т1	
Ориентировочное время суток ^a	8:00 утра	8:30 утра	9:00 утра	9:30 утра	10:00 утра	10:30 утра	11:30 утра	12:30 утра		8:00 утра	8:30 утра	9:00 утра	
Пребывание в клиническом исследовательском центре в течение ночи или 2 отдельных визита ^b	←-----→												
Выписка ^c												X	
Медицинский/хирургический анамнез ^d	X												
Сбор сведений о ранее получаемых/сопутствующих лекарственных препаратах	←-----→												
Анализ мочи на наличие наркотических веществ, проба на алкоголь ^e	X												
Критерии включения/исключения	X												
IRT-звонок/включение/рандомизация ^f	X												
Стандартизированный пробный прием пищи в состоянии натощак ^g		X											
Введение исследуемого средства для лечения													
Инструкции для набора с инжектором типа шприц-ручка/применение ^h					X							X	
Назначение IMP ⁱ											X		
Введение IMP ^j											X		
Другое противодиабетическое соединение ^k					X ^k						X ^k		
Другой выданный материал с инструкциями													
Инструкции для глюкометра и дневника									X				
Глюкометр	X												
Дневник	X												
Безопасность													
Физикальное обследование	X												
Вес тела	X												
Измерение температуры тела	X												
Кровяное давление/частота сердечных сокращений ^l	X											X	
Тест мочи на наличие беременности (в соответствующих случаях) ^m	X												
Фаза	Конец скрининга										Начало периода лечения		
Неделя	W-1										W-1		
День	W-1										W-1		
Визит	V2												
Время (час/минута) Т (ч)	0Н Т0	0,5 Н Т0,5	1 Н Т1	1,5 Н Т1,5	2 Н Т2	2,5 Н Т2,5	3 Н Т3,5	4,5 Н Т4,5	5 Н	0Н Т0	0,5 Н Т0,5	1 Н Т1	
Ориентировочное время суток ^a	8:00 утра	8:30 утра	9:00 утра	9:30 утра	10:00 утра	10:30 утра	11:30 утра	12:30 утра		8:00 утра	8:30 утра	9:00 утра	
Тесты на панкреатические ферменты ⁿ	X												
Антитела к ликсисенатиду	AB00												
Сбор информации о нежелательных явлениях	←-----→												
Фармакодинамика													
Уровень глюкозы в плазме крови ^o	X		X	X	X	X	X	X					

a Ориентировочное время суток представляет собой приблизительное время, используемое для обеспечения четкого понимания временных рамок для осуществления дозирования, процедур и оценок. Первые тесты и обследование можно начинать с 07:30 до 9:00, и последующие моменты времени будут регулироваться по отношению к интервалам времени в рамках протокола.

b Пребывание в больнице в течение ночи от дня -1 до дня 1 для удобства пациента/родителя(родителей) и в соответствии с возможностями исследовательского центра или 2 отдельных визита.

c Выписка в день 1 через по меньшей мере 1 ч после завтрака и после выдачи учебного материала и инструкций.

d Обновление с момента последнего визита.

e Анализ мочи на наличие наркотических веществ: амфетаминов/метамфетаминов, барбитуратов, бензодиазепинов, каннабиноидов, кокаина и опиатов.

f Рандомизация и назначение номера набора для лечения пациента с применением IRT (набор, подлежащий применению от дня 1 в течение 2 недель) или звонок в IRT для отсево по результатам скрининга, если таковые имеются.

g Проведение жидкого стандартного пробного приема пищи, предоставленного медицинским персоналом.

h Пробный набор для демонстрации пациенту/родителю(родителям) и медицинской сестре с условием введения (глубокая подкожная инъекция на чередующихся участках и примерно за 30 мин до завтрака).

і Коробка для средства лечения IMP, подлежащая выдаче (номер набора, доставленный в IRT), содержащая инъекторы типа шприц-ручка для 2-недельного периода лечения, начиная со дня 1.

ј Подкожная инъекция IMP примерно за 30 мин до завтрака (о времени инъекции и приеме завтрака с точностью сообщали в eCRF).

к В день -1 метформин вводили после последнего забора образцов крови и базальный инсулин всегда вводили на всем протяжении исследования один раз в сутки приблизительно в одно и то же время суток, в которое это обычно осуществляют, кем-либо из пациента/родителя/медицинской сестры в одно и то же время, что и инъекцию IMP, или вечером; в день 1: корректировка дозы базального инсулина при необходимости (исследователем или специалистом).

l Показатели жизненно важных функций (частоту сердечных сокращений и кровяное давление) измеряли после 10 мин. отдыха в положении лежа на спине.

m У женщин анализ мочи на наличие беременности.

n Тесты на амилазу и липазу.

о Фармакодинамический профиль (забор 7 образцов крови); анализ в центральной лаборатории.

1.3.2. Отдельные визиты в дни 14 и 28

фаза	Период лечения							
Неделя	W2/W4							
День	D14/D28							
Интервал для проведения визита	+3 дня							
Визит	V3/V4							
Время (час/минута)	0Н	0Н30	1Н	1Н30	2Н	2Н30	3Н	
Время (ч)	T0	T0,5	T1	T1,5	T2	T2,5		
Ориентировочное время суток ^a	8:00 утра	8:30 утра	9:00 утра	9:30 утра	10:00 утра	10:30 утра		11 утра
Отдельный визит в клинический исследовательский центр ^b	←-----→							
Выписка ^c								X
Сбор сведений о ранее получаемых/сопутствующих лекарственных препаратах	←-----→							
IRT-звонок ^d								X
Стандартизированный пробный прием пищи в состоянии натощак ^e		X						
Введение исследуемого средства для лечения								
Соблюдение требований в отношении IMP/запас IMP	X							
Введение IMP ^f	X							
Назначение IMP ^g								X
Другое противодиабетическое соединение ^h								X ^h
Другие проверенные материалы								
Глюкометр								X
Дневник ⁱ	X ^j							X
Безопасность								
Физикальное обследование	X ^j							
Вес тела	X ^j							
Кровяное давление ^k	X ^j		X					X
Тест мочи на наличие беременности (в соответствующих случаях) ^l	X ^j							
Тесты на панкреатические ферменты ^m	X ^j							
Антитела к ликсисенатиду	X ^j							
Сбор информации о нежелательных явлениях	←-----→							

фаза	Период лечения							
Неделя	W2/W4							
День	D14/D28							
Интервал для проведения визита	+3 дня							
Визит	V3/V4							
Время (час/минута)	0Н	0Н30	1Н	1Н30	2Н	2Н30	3Н	
Время (ч)	T0	T0,5	T1	T1,5	T2	T2,5		
Ориентировочное время суток ^a	8:00 утра	8:30 утра	9:00 утра	9:30 утра	10:00 утра	10:30 утра		11 утра
фармакокинетика								
фармакокинетические параметры образцов	P00	P01		P02		P03		
фармакодинамика								
Уровень глюкозы в плазме крови ^o	X			X		X		

a Ориентировочное время суток представляет собой приблизительное время, используемое для обеспечения четкого понимания временных рамок для осуществления дозирования, процедур и оценок. Первые тесты и обследование можно начинать с 07:30 до 9:00, и последующие моменты времени будут регулироваться по отношению к интервалам времени в рамках протокола.

b Пребывание в клинике все утро.

c Выписка примерно через 30 мин после забора последнего образца и после выдачи учебного материала и инструкций.

d Звонок в IRT для осуществленного визита (или исключение из исследования, если таковое имеет место) и отслеживание запаса лекарственного средства при каждом визите; при V3 и V4: назначение номера набора для лечения пациента с применением IRT (набор, подлежащий применению от дня после данного визита в течение 2 недель).

е Проведение жидкого стандартного пробного приема пищи, предоставленного медицинским персоналом.

ф Подкожная инъекция IMP примерно за 30 минут до завтрака (о времени инъекции и приеме завтрака с точностью сообщали в eCRF).

г При V3 и V4: новая коробка для средства лечения IMP, подлежащая выдаче, содержащая инъекторы типа шприц-ручка для 2-недельного периода лечения, начинающегося через день после данного визита

h При V3, и V4: метформин вводили после последнего забора образцов крови и базальный инсулин всегда вводили на всем протяжении исследования один раз в сутки приблизительно в одно и то же время суток, в которое это обычно осуществляют, кем-либо из пациента/родителя/медицинской сестры в одно и то же время, что и инъекцию IMP, или вечером ; корректировка дозы базального инсулина при необходимости (исследователем или специалистом).

i Дневник, подлежащий проверке перед введением IMP и возвращению пациенту/родителю.

j Перед введением исследуемого лекарственного средства.

к Показатели жизненно важных функций (частоту сердечных сокращений и кровяное давление) измеряли после 10 мин. отдыха в положении лежа на спине.

l У женщин, анализ мочи на наличие беременности при визите.

m Тесты на амилазу, липазу.

n Фармакокинетический профиль (забор 4 образцов крови); анализ в центральной лаборатории.

o Фармакодинамический профиль (забор 3 образцов крови); анализ в центральной лаборатории.

1.3.3. Отдельный визит в день 42

фаза	Период лечения									
Неделя	W6									
День	D42									
Интервал для проведения визита	+3 дня									
Визит	V5									
Время (час/минута) ^a	0Н T0	0Н30 T0,5	1Н T1	1Н30 T1,5	2 Н T2	2Н30 T2,5	3Н30 T3,5	4Н30 T4,5	5Н	
Ориентировочное время суток	8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	10:30	11:30	0:30 утра	13:00 утра	
Отдельный визит в клинический исследовательский центр ^b	←----->									
Выписка ^c										X
Сбор сведений о ранее получаемых/сопутствующих IRT-звонках ^d	←----->									
Стандартизированный пробный прием		X								X
Введение исследуемого средства лечения										
Соблюдение требований в отношении IMP/ запаса IMP	X									
Введение IMP ^e	X									
Другое противодиабетическое										X ^g
Другие проверенные материалы										
Глюкометр										
Дневник ^h	X ⁱ									
Безопасность										
Физикальное обследование	X ⁱ									
Вес тела	X ⁱ									
Кровяное давление ^j	X ⁱ		X							X
Тест мочи на наличие беременности (в соответствующих случаях) ^k	X ⁱ									
Тесты на панкреатические ферменты ^l	X ⁱ									
Антитела к ликсисенатиду	X ⁱ									
Сбор информации о нежелательных	←----->									

Собственность Sanofi Group - строго конфиденциально (Электронная версия 1.0)

фаза	Период лечения									
Неделя	W6									
День	D42									
Интервал для проведения визита	+3 дня									
Визит	V5									
Время (час/минута) ^a	0Н T0	0Н30 T0,5	1Н T1	1Н30 T1,5	2 Н T2	2Н30 T2,5	3 Н30 T3,5	4Н30 T4,5	5Н	
Ориентировочное время суток	8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	10:30	11:30	0:30 утра	13:00 утра	
Фармакокинетика										
Фармакокинетические параметры	P00	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07		
Фармакодинамика										
Уровень глюкозы в плазме крови ^b	X		X	X	X	X	X	X		
HbA1c	X									

a Ориентировочное время суток представляет собой приблизительное время, используемое для обеспечения четкого понимания временных рамок для осуществления дозирования, процедур и оценок. Первые тесты и обследование можно начинать с 07:30 до 9:00, и последующие моменты времени будут регулироваться по отношению к интервалам времени в рамках протокола.

b Пребывание в клинике все утро до времени после введения дозы 5Н0 0.

c Выписка примерно через полчаса после забора последнего образца.

- d Звонок в IRT для окончания лечения (или исключения из исследования, если имеет место).
- e Проведение жидкого стандартного пробного приема пищи, предоставленного медицинским персоналом.
- f Подкожная инъекция IMP примерно за 30 минут до завтрака (о времени инъекции и приеме завтрака с точностью сообщали в eCRF).
- g Метформин вводили после последнего забора образцов крови, и базальный инсулин всегда вводили на всем протяжении исследования один раз в сутки приблизительно в одно и то же время суток, в которое это обычно осуществляют, кем-либо из пациента/родителя/медицинской сестры в одно и то же время, что и инъекцию IMP, или вечером; корректировка дозы базального инсулина при необходимости (исследователем или специалистом).
- h Дневник, подлежащий проверке перед введением IMP.
- i Перед введением исследуемого лекарственного средства.
- j Показатели жизненно важных функций (частоту сердечных сокращений и кровяное давление) измеряли после 10 мин. отдыха в положении лежа на спине.
- k У женщин, анализ мочи на наличие беременности при визите.
- l Тесты на амилазу, липазу.
- m Фармакокинетический профиль (забор 8 образцов крови); анализ в центральной лаборатории.
- n Фармакодинамический профиль (забор 7 образцов крови); анализ в центральной лаборатории.

2. Введение и обоснование.

2.1. Введение.

Ликсисенатид представляет собой эффективный и селективный агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). Рецептор GLP-1 представляет собой мишень для нативного GLP-1, эндогенного инкретинного гормона, который усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина из бета-клеток и подавляет секрецию глюкагона из альфа-клеток в поджелудочной железе. Подобно эндогенному GLP-1 действие ликсисенатида опосредуется специфическим взаимодействием с рецепторами GLP-1, включая рецепторы на панкреатических альфа- и бета-клетках.

После приема пищи ликсисенатид активирует следующие индивидуальные физиологические ответы:

- усиливает секрецию инсулина β -клетками глюкозозависимым образом;
- подавляет секрецию глюкагона α -клетками;
- замедляет опорожнение желудка.

Ликсисенатид стимулирует секрецию инсулина, только когда уровень глюкозы в крови повышен, но не при эугликемии, что ограничивает риск гипогликемии. Параллельно подавляется секреция глюкагона. В случае гипогликемии резервный механизм секреции глюкагона сохраняется. Ликсисенатид также замедляет опорожнение желудка, снижая таким образом скорость, с которой поступившая с пищей глюкоза попадает в кровоток. Эффект на опорожнение желудка может способствовать снижению веса тела.

Ликсисенатид дополнительно демонстрирует тенденцию к инсулинотропной активности, включая усиление биосинтеза инсулина и стимуляцию пролиферации бета-клеток у животных, и было показано на выделенных островковых клетках поджелудочной железы, что он сохраняет функцию бета-клеток и предотвращает гибель клеток (апоптоз).

Вкратце, ликсисенатид представляет собой аналог эксендина с сильной агонистической активностью GLP-1. В клинических исследованиях был установлен принципиальный терапевтический потенциал ликсисенатида в понижении уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с T2DM.

Ликсисенатид (Lixumia®) был одобрен с 2013 года в Европейском Союзе, Японии, Мексике и других странах мира для лечения взрослых с T2DM с целью достижения гликемического контроля в комбинации с пероральными медицинскими продуктами для снижения уровня глюкозы и/или базальным инсулином, когда последние, совместно с диетой и физическими упражнениями, не обеспечивают адекватный гликемический контроль. Показания могут незначительно варьировать среди стран, где ликсисенатид одобрен.

В соответствии с обобщенными результатами характеристик продукта доза 10 мкг является начальной дозой, предназначенной для улучшения переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта. После 2 недель с 10 мкг QD дозу следует увеличить до 20 мкг QD от дня 15. Доза 20 мкг QD представляет собой фиксированную поддерживающую дозу.

До сегодняшнего дня безопасность и эффективность агонистов рецептора GLP-1, в настоящее время одобренных в США, не были утверждены для использования у пациентов в возрасте до 18 лет. Следовательно, существует небольшое клиническое подтверждение, на котором основывается обсуждение ожидаемых терапевтических сходств или различий между пациентами детского и взрослого возраста с T2DM, вводящими эти средства.

В фармакокинетическом исследовании с однократной дозой, проводимом с эксенатидом у 13 пациентов с диабетом 2 типа и в возрасте 12 и 16 лет, введение эксенатида (5 мкг, начальная доза у взрослых)

приводило к немного более низкому среднему значению AUC (на 16% ниже) и C_{max} (на 25% ниже) по сравнению с наблюдаемыми у взрослых (12). На основании структурных сходств ликсисенатида и эксенатида, эти результаты могут рассматриваться при разработке клинических исследований, планируемых с ликсисенатидом.

Предшествующее исследование РК/PD (пример 2) у детей с диабетом 2 типа и подростков (от 10 до 17 лет), а также у взрослых с диабетом 2 типа (в качестве контрольной группы) представляло собой мультицентровое исследование, оценивающее РК, безопасность/переносимость и PD параметры после однократного s.c. введения 5 мкг, 10 мкг ликсисенатида и плацебо в соответствии с рандомизированным двойным слепым перекрестным исследованием. Все включенные пациенты прежде проходили лечение с помощью метформина. У 12 пациентов детского возраста незначительное снижение уровня глюкозы в плазме крови (уровень глюкозы в плазме крови $AUC_{0:30ч-4:30ч}$) после стандартизированного жидкого завтрака наблюдали с однократной дозой 5 и 10 мкг ликсисенатида по сравнению с плацебо. В отличие от этого, эти однократные дозы ликсисенатида значительно снижали уровень глюкозы в плазме крови по сравнению с плацебо у 12 взрослых пациентов с T2DM. Воздействие ликсисенатида было подобным для обеих групп введения дозы у оцениваемых пациентов детского возраста, тогда как у взрослых пациентов воздействие ликсисенатида повышалось дозозависимым образом. У пациентов детского возраста воздействие было аналогичным таковому у взрослых в случае 5 мкг ликсисенатида, однако ниже в случае 10 мкг ликсисенатида. В данном кратковременном исследовании однократные дозы ликсисенатида, составляющие 5 и 10 мкг, были безопасными и хорошо переносились как пациентами детского возраста, так и взрослыми пациентами.

В заключение, пример 2 демонстрирует сравнимые РК и PD профили у пациентов детского возраста и взрослых пациентов при дозе 5 мкг, а также отсутствие непредвиденных результатов оценки безопасности. Однако результаты, наблюдаемые при дозе 10 мкг (начальная доза у взрослых), не являются окончательными. Доза 20 мкг (поддерживающая доза у взрослых) не оценивалась в данном исследовании.

Вследствие этого, данное исследование с повторными дозами, следовательно, будет проводиться для дальнейшей оценки РК, PD и безопасности при дозе 5, 10 и 20 мкг до проведения масштабного исследования фазы 3 с ожидаемой терапевтической дозой.

Более подробная информация о ликсисенатиде (AVE0010) представлена в брошюре исследователя.

2.2. Обоснование.

2.2.1. Обоснование исследования.

Целью данного исследования является оценка безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики повторного подкожного QD введения дозы ликсисенатида (5 мкг, 10 мкг и 20 мкг) по сравнению с плацебо у пациентов детского возраста с диабетом 2 типа (в возрасте 10-17 лет).

T2DM у детей и подростков стала крайне важной проблемой общественного здравоохранения по всему миру. T2DM возникает, когда секреция инсулина является недостаточной для удовлетворения повышенных требований, вызванных инсулинорезистентностью, приводящей к относительной недостаточности инсулина (1), и часто ассоциирован с другими метаболическими расстройствами, характеристикой инсулинорезистентности (дислипидемия, гипертензия, синдром поликистоза яичников, жировая печень) (2).

В связи с растущей распространенностью ожирения у детей, частота возникновения T2DM у детей и подростков значительно повысилась. Ожирение представляет собой главный фактор риска, влияющий на чувствительность к инсулину и приводящий к T2DM у пациентов детского возраста.

Патофизиология T2DM у детей и подростков, по всей видимости, является подобной таковой у взрослых. Повышение возникновения диабета у более молодой популяции, вероятно, связано с повышением возникновения ожирения в данной популяции.

В одном исследовании обнаружили обратную связь между индексом массы тела и возрастом при диагнозе T2DM среди взрослых, и не исключается, что степень ожирения определяет, когда будет развиваться диабет. Тогда разумно предположить, что такие средства для снижения уровня глюкозы, связанные со снижением веса, будут эффективными в детской популяции. Однако некоторые факторы, такие как количество ассоциированных коморбидностей в различных возрастных группах и различие в ведении детей/подростков по сравнению со взрослыми, затрудняет оценку сходств и различий эффектов лечения при T2DM среди данных двух популяций.

В настоящее время метформин и инсулин являются единственными лекарственными средствами с разрешением регуляторных органов в большинстве стран для лечения диабета у детей. Поскольку примерно половина молодежи с T2DM не в состоянии поддерживать гликемический контроль при лечении метформином либо в отдельности, либо в сочетании с вмешательствами в образ жизни, вскоре после постановки диагноза часто требуется терапия с помощью инсулина. Таким образом, существует необходимость в большем количестве вариантов лечения для детей и подростков с T2DM.

2.2.2. Обоснование плана и оценка рисков.

Исследование представляет собой мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с повторными дозами, с повышением дозы ликсисенатида с 2-недельным

шагом, начиная с 5 мкг, с последующими 10 мкг и 20 мкг.

Исследуемая популяция.

Исследуемая популяция будет включать пациентов мужского и женского пола в возрасте от 10 до 17 лет включительно.

Применение агонистов рецептора GLP-1 может быть ассоциировано с нежелательными явлениями желудочно-кишечного тракта.

Следовательно, пациенты детского возраста с тяжелым заболеванием желудочно-кишечного тракта, связанным с продолжительной тошнотой и рвотой, включая тяжелый гастропарез, не будут включены в данное исследование. На сегодняшний день существует ограниченный терапевтический опыт применения ликсисенатида у взрослых пациентов с умеренным нарушением функции почек, и терапевтический опыт отсутствует у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатина менее чем 30 мл/мин.) или терминальной стадией почечной недостаточности. Вследствие этого, пациенты детского возраста с тяжелым нарушением функции почек не будут включены в данное исследование.

Дозы и схема введения.

В данном исследовании лечение ликсисенатидом будет начинаться с 5 мкг QD в течение 2 недель, затем повышаться до 10 мкг QD в течение 2 недель, затем 20 мкг QD в течение 2 недель.

Это постепенное увеличение дозы может предупредить или снизить возникновение нежелательных явлений желудочно-кишечного тракта, часто наблюдаемых при использовании ликсисенатида. Доза 5 мкг соответствует 50% начальной дозы у взрослых, и 20 мкг QD представляет собой поддерживающую дозу у взрослых. В данном исследовании будут оценивать ликсисенатид, назначаемый в комбинации с метформином и/или базальным инсулином.

Будут включены пациенты со стабильной дозой метформина (неизменной в течение по меньшей мере 8 недель до рандомизации), и начальная доза метформина должна будет сохраняться неизменной на всем протяжении исследования. Утренняя доза метформина не будет назначаться перед последним забором образца крови, и она может быть отложена на время ланча или позже.

При добавлении ликсисенатида к существующей терапии с помощью базального инсулина можно предположить, что снижение дозы базального инсулина снижает риск гипогликемии, вероятно, в начале введения дозы 20 мкг, по усмотрению исследователя.

Условие введения.

Ликсисенатид следует вводить путем глубокой подкожной инъекции, чередуя левую и правую переднебоковые и левую и правую заднебоковые части брюшной стенки, бедер или плечевых частей рук. В пределах заданной области местоположение следует изменять (чередовать) каждый раз во избежание кожных реакций в участке инъекции.

Ликсисенатид будут вводить подкожно в исследовательском центре примерно за 30 минут до начала приема стандартизированного завтрака в дни 14, 28 и 42. В другие дни его будут вводить в пределах 1 часа перед завтраком у амбулаторных пациентов.

2.2.3. Обоснование конкретных параметров.

Гипогликемия и симптоматическая гипогликемия будут тщательно отслеживаться путем сообщения о нежелательных явлениях и регулярного контроля гликемии; участникам будет предоставлено соответствующее устройство для самоконтроля уровня глюкозы в плазме крови (отслеживаемого пациентами) (раздел 4.2.2).

В данном исследовании будут применять мониторинг уровней панкреатических ферментов. Установленной практикой в клинических испытаниях является задействование агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 с последующими сообщениями о панкреатите в ходе лечения T2DM с применением этого терапевтического класса (3). Для постановки диагноза панкреатита необходимо соответствие двум из следующих трех критериев: уровни амилазы/липазы в три или более раз выше границы нормы, характерная боль в животе и/или характерные обнаружения острого панкреатита при компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.

Может иметь место выработка антител против ликсисенатида. Следовательно, их будут измерять перед первым введением дозы в день -1 (в начальный момент времени) и после 14-дневных повторных введений доз 5 мкг, 10 мкг и 20 мкг. Могут наблюдаться системные аллергические реакции, а также другие реакции гиперчувствительности, которые наблюдались в клинических испытаниях ликсисенатида, например, сыпь или экзантема, крапивница, ангионевротический отек и анафилактические реакции. Могут наблюдаться реакции гиперчувствительности, с присутствием антител к ликсисенатиду или без них.

2.2.4. Исследовательские комитеты.

Спонсор может запросить мнение независимых экспертов в области аллергии для рассмотрения случаев аллергических или подобных аллергическим реакций слепым способом относительно лечения в рамках исследования. Подобным образом, в случаях панкреатита явления могут рассматриваться независимыми экспертами в области гастроэнтерологии.

3. Выбор пациентов.

3.1. Критерии включения.

Демографические данные.

I 01. Пациенты мужского или женского пола в возрасте ≥ 10 и < 18 лет (по меньшей мере 4 пациента в возрасте меньше 16 лет).

I 02. Индекс массы тела (BMI) $> 85^{\text{-го}}$ перцентиля для возраста и пола; $BMI \leq 50$ кг/м²; вес тела > 50 кг.

Состояние здоровья.

I 03. Пациенты мужского или женского пола с документированным сахарным диабетом 2 типа, который не в достаточной степени контролируется дозой метформина ≥ 1000 мг/сутки (или максимально переносимой дозой в соответствии с мнением исследователя) при стабильной схеме в течение 8 недель до рандомизации и/или стабильной схеме введения базального инсулина в отдельности или в комбинации в течение 12 недель до рандомизации.

I 04. Уровень HbA_{1c} $> 6,5\%$ и $\leq 11\%$ в момент скрининга.

I 05. Уровень С-пептида натощак при скрининге $> 0,6$ нг/мл (0,20 нмоль/л).

I 06. Отрицательный результат в тесте на антитела к ассоциированному с инсулиномой белку (IA2) и аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD).

I 07. Менструирующие женщины (даже если менструации нерегулярны) должны иметь отрицательный результат теста на наличие беременности для включения и соглашаться повторять тесты на наличие беременности в обозначенные визиты на протяжении всего исследования.

Нормативно-правовое регулирование.

I 08. Предоставление формы информированного согласия, подписанной родителем(родителями) пациента/законным представителем пациента. Кроме того, обеспечение формы согласия, которую подписывает несовершеннолетний пациент, или формы информированного согласия, которую подписывает совершеннолетний или зрелый несовершеннолетний (определяется местным законодательством).

I 09. Покрытие системой медицинского страхования, где это применимо, и/или в соответствии с рекомендациями действующего национального законодательства, касающегося медико-биологических исследований.

I 10. Находится под каким-либо административным или юридическим наблюдением.

3.2. Критерии исключения.

3.2.1. Критерии исключения, связанные с методологией исследования.

E 01. Для женщин, существующая беременность (определенная по положительному результату анализа сыворотки крови на наличие беременности), кормление грудью.

E 02. Ведущая активную половую жизнь после начала менструаций пациентка-женщина, которая не согласна применять адекватный и высокоэффективный способ контрацепции на всем протяжении исследования и в соответствии с региональными правилами (т. е. гормональная контрацепция, применение презерватива и т. д.).

E 03. Диабет, отличный от диабета 2 типа.

E 04. Случай острой метаболической декомпенсации, такой как диабетический кетоацидоз, в анамнезе в пределах 3 месяцев.

E 05. Уровень глюкозы в плазме крови натощак > 250 мг/дл ($> 13,9$ ммоль/л) в момент скрининга

E 06. Гемоглобинопатия или гемолитическая анемия.

E 07. Рецидив тяжелой гипогликемии или раннихстораживающих проявлений гипогликемии по заключению исследователя.

E 08. Неконтролируемая гипертензия, которую подвергали лечению или не подвергали лечению, выше 99-ого перцентиля для возраста и пола у детей (см. Приложение А).

E 09. Любое клинически значимое отклонение от нормы, идентифицированное при физикальном обследовании, лабораторных тестах, ЭКГ или измерении показателей жизненно важных функций во время скрининга, которое по мнению исследователя или любого соисследователя будет затруднять реализацию протокола или интерпретацию результатов исследования или будет препятствовать безопасному принятию участия пациента в данном протоколе, такое как активно растущая злокачественная опухоль, диагностированный гипертиреозидизм или неконтролируемый гипотиреозидизм, или основные системные заболевания и т. д. (Пациенты, имеющие нормальную функцию щитовидной железы, которые получают заместительную терапию, будут включены в случае стабильной дозировки тироксина в течение по меньшей мере трех месяцев до скринингового визита).

E 10. Получение продуктов из крови или плазмы крови в течение 3 месяцев до момента скрининга.

E 11. Пациент/родитель(родители), которых исследователь или любой соисследователь считает непригодными для этого исследования по какой-либо причине (например, невозможность соответствия специальным требованиям протокола, таким как посещение запланированных визитов, неспособность осуществлять с.с. самоинъекции IMP QD или отказ от любой помощи медицинской сестры, предоставляющей услуги на дому для с.с. инъекций IMP и т.д.).

E 12. Применение других пероральных или инъекционных противодиабетических или гипогликемических средств, отличных от метформина и базального инсулина (например, ингибитора альфа-глюкозидазы, агониста рецептора GLP-1, ингибиторов DPP-IV, инсулина короткого действия и т. д.), в

течение 1 месяца до момента скрининга.

Е 13. Применение системных глюкокортикоидов (за исключением форм для местного применения или ингаляции) в течение одной недели или более в пределах 3 месяцев до момента скрининга.

Е 14. Пациент, получавший или получающий психотропный лекарственный препарат.

Е 15. Пациент, получающий лечение лекарственными препаратами для снижения веса (включая лечение против ожирения).

Е 16. Вероятность необходимости осуществления лечения в ходе фазы скрининга и фазы лечения с помощью лекарственных средств, не допускаемых протоколом клинического исследования.

Е 17. Применение любого исследуемого лекарственного средства в течение 3 месяцев до скрининга.

3.2.2. Критерии исключения, связанные с современным уровнем знаний относительно ликсисенатида.

Е 18. Клинически значимый случай заболевания желудочно-кишечного тракта, ассоциированного с продолжительной тошнотой и рвотой, включая без ограничения гастропарез и гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание, требующее медицинского лечения, в пределах 6 месяцев до момента скрининга.

Е 19. Любое предшествующее лечение ликсисенатидом.

Е 20. Аллергическая реакция на какой-либо агонист рецептора GLP-1 или на метапрепарат.

Е 21. Панкреатит неизвестной этиологии, хронический панкреатит, панкреатэктомия, хирургическое вмешательство на желудке/в области желудка, воспалительные заболевания кишечника в анамнезе.

Е 22. Случаи медуллярного рака щитовидной железы (МТС) или генетических состояний, которые предрасполагают к МТС (например, синдромы множественной эндокринной неоплазии), в личном или семейном анамнезе.

Е 23. Известные случаи наркотической или алкогольной зависимости в анамнезе в пределах 6 месяцев до момента скрининга.

Е 24. Результаты лабораторных исследований в момент скрининга:

превышение в анализах крови почечных показателей (сывороточный креатинин $>1,0$ мг/дл) и/или печеночных показателей (ALT, AST и/или билирубин) в >2 раза верхней границы нормы (ULN) в соответствии с возрастом;

уровень гемоглобина <11 г/дл, и/или содержание нейтрофилов $<1500/\text{мм}^3$, и/или содержание тромбоцитов $<100000/\text{мм}^3$;

уровень кальцитонина >20 пг/мл;

уровень амилазы и/или липазы, превышающий в 3 раза верхнюю границу;

положительный результат в любом из следующих тестов обнаружения: поверхностного антигена вируса гепатита В (HBs Ag), антител к вирусу гепатита С (HCV).

Е 25. Положительная проба на алкоголь в выдыхаемом воздухе.

Е 26. Положительный результат анализа мочи на наличие наркотических веществ (амфетаминов/метамфетаминов, барбитуратов, бензодиазепинов, каннабиноидов, кокаина, опиатов).

Е 27. Тяжелая почечная недостаточность, определяемая по клиренсу креатинина <30 мл/мин/1,73 м² с применением уточненной формулы Шварца (4)

$$\text{GFR} = \frac{0.413 \times \text{Ht}}{\text{Cr}_{\text{сыворотка}}}$$

CrCl (мл/мин/1,73 м²) - Ht: Рост в см - Cr_{сыворотка} (мг/дл).

4. Оценка исследуемого медицинского продукта.

4.1. Фармакодинамика.

4.1.1. Параметры фармакодинамики.

Уровень глюкозы в плазме крови.

Изменение относительно начального момента времени уровня глюкозы в плазме крови AUC_{0-4,5} после 14-дневных повторных введений доз 20 мкг в день 42 (GLU- AUC_{0-4,5}). GLU- AUC_{0-4,5} определяют как площадь под профилем концентрации глюкозы в плазме крови в зависимости от времени с момента инъекции IMP до 4:30 ч спустя (T_{4,5}). AUC будут рассчитывать с применением правила трапеций.

Изменение относительно начального момента времени отклонения уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи через 1 ч после приема пищи и через 2 ч после приема пищи после 14-дневных повторных введений доз 5 мкг, 10 мкг и 20 мкг в дни 14, 28 и 42:

о отклонение уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи через 1 ч после приема пищи (1Н-PPG) будут рассчитывать как разницу между значением уровня глюкозы в плазме крови через 1 ч после пробного приема пищи (T_{1,5}) и значением уровня глюкозы перед временем инъекции (T₀): 1Н-PPG=PG-T_{1,5}-PG-T₀,

о отклонение уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи через 2 ч после приема пищи (2Н-PPG) будут рассчитывать как разницу между значением уровня глюкозы в плазме крови через 2 ч после пробного приема пищи (T_{2,5}) и значением уровня глюкозы перед временем инъекции (T₀): 2Н-PPG=PG-T_{2,5} - PG-T₀.

HbA1c

Изменение от начального момента времени до недели 6.

Вес тела.

Изменение от начального момента времени до недели 6.

4.1.2. Способы проведения оценок.

4.1.2.1. Уровень глюкозы в плазме крови.

Оценки уровня глюкозы в плазме крови запланированы на день -1 (V2) (уровень в начальный момент времени), день 14 (V3), день 28 (V4) и день 42 (V5). Образцы крови будут отбирать, как указано ниже в табл.1.

Таблица 1. Отбор образцов крови для определения уровня глюкозы в плазме крови

Время (час/минута)	0Н	1Н	1Н30	2Н	2Н30	3Н30	4Н30
Т (ч)	Т0 ^а	Т1	Т1,5	Т2	Т2,5	Т3,5	Т4,5
Визит/День :							
V2/День -1	X	X	X	X	X	X	X
V3/D14	X		X		X		
V4/D28	X		X		X		
V5/D42	X	X	X	X	X	X	X

а За 30 мин до приема стандартизованного завтрака и перед введением IMP в V3/D14, V4/D28 и V5/D42.

Первый забор образца крови (Т0) для определения уровня глюкозы в плазме крови будут производить в состоянии натощак (т. е. пациенты не будут принимать пищу в течение приблизительно 10 ч на протяжении ночи), за 30 мин перед стандартизованным завтраком и перед введением дозы в дни 14, 28 и 42.

Образцы для определения уровня глюкозы в плазме крови будут анализировать в центральной лаборатории. Детальная информация в отношении забора образцов, контроля и биоаналитических способов для определения уровня глюкозы в плазме крови будет предоставлена в лабораторном руководстве.

4.1.2.2. HbA1c.

Уровень HbA1c будет измеряться с помощью центральной лаборатории "Национальной программы стандартизации гликогемоглобина" (NGSP), сертифицированной на уровне I.

Уровень HbA1c будет измеряться в момент скрининга (V1) и в день 42 (V5).

Детальная информация в отношении забора образцов, контроля и биоаналитических способов для определения уровня HbA1c будет предоставлена в лабораторном руководстве.

4.1.2.3. Вес тела.

Вес тела следует определять у пациента в нижнем белье или в очень легкой одежде и без обуви, а также с пустым мочевым пузырем. Одни и те же весы следует применять на протяжении всего исследования и калибровать на регулярной основе в соответствии с рекомендациями производителя.

Рекомендовано применение рычажных весов; если применяют цифровые весы, тестирование с применением контрольного груза представляет особую важность. Поверхность пола, на которой находятся весы, должна быть жесткой и не должна быть покрыта ковром или другим мягким материалом. Весы должны быть сбалансированы, как путем установки грузов на ноль, так и путем выравнивания датчика баланса. Пациент должен стоять в центре платформы, поскольку положение не по центру может повлиять на измерения. Грузы двигают, пока коромысло весов не будет сбалансировано (стрелки выровнены). Показатель веса считывают и регистрируют в e-CRF и первичных данных. Сообщаемые пациентом показатели веса не приемлемы; пациенты не должны сами считывать информацию весов.

Вес тела будут измерять в момент скрининга, в день -1, день 14, день 28, день 42 и в момент визита окончания исследования.

4.2.2.4. Дневник пациента.

Информация, зарегистрированная в дневнике, будет документировать соблюдение требований лечения с помощью IMP (ликсисенатид/плацебо), а также безопасность и переносимость, и эти записи будут тщательно рассматриваться также при каждом визите в исследовательский центр.

Все пациенты будут получать 1 дневник в момент визита V2 и их будут приносить обратно в центр при каждом следующем визите на протяжении лечения. Пациентов/родителей будут инструктировать, как заполнять его каждый день.

Дневник включает разделы для записей:

времени и дозы инъекций IMP (на протяжении периода лечения),

любого изменения дозы метформина или пропуска дозы(доз) и его времени, если таковой имеет место,

любого изменения суточной дозы базального инсулина и времени пропуска дозы(доз), если таковой имеет место,

любого изменения или нового сопутствующего лекарственного препарата,

нежелательных явлений, включая признаки и симптомы, свидетельствующие о возникновении гипогликемии (по возможности задокументированные с измерением "уровня глюкозы в плазме крови при

самоконтроле" или уровня глюкозы в плазме крови, отслеживаемого другими лицами), и местные реакции в участке инъекции, если таковые имеют место.

Все пациенты будут получать 1 дневник в момент визита V2, и их будут приносить обратно в центр при каждом следующем визите на протяжении лечения. Пациентов/родителей будут инструктировать, как заполнять его каждый день.

4.1.3. График проведения оценок.

Сроки проведения оценок можно найти в графике процедур на протяжении периода (раздел 1.3).

Таблица 2. Количество образцов

	Уровень глюкозы в плазме крови	HbA1c
От пациента	$(7 \times 2) + (3 \times 2)$ ^a	2
Всего от пациента	20	2
Всего за исследование (n пациентов)	$20 \times 24 = 480$	$2 \times 24 = 48$

a 7 моментов времени в день -1 (V2) и день 42 (V5) - 3 момента времени в дни 14 и 28 (V3 и V4).

4.2. Безопасность.

График проведения оценок следует адаптировать к особенностям соединения и целям исследования. Предполагаемый перечень приведен ниже.

4.2.1. Демографические характеристики в начальный момент времени.

В состав демографических характеристик в начальный момент времени будут входить следующие.

1. Возраст (лет).
2. Рост (см).
3. Вес тела/индекс массы тела.
4. Раса/этническая принадлежность.
5. Пол
6. Диабет в анамнезе, включая:

дату постановки диагноза диабета 2 типа;

дату начала лечения, суточную дозу и схему введения фонового лечения момент скрининга: метформин, базальный инсулин, если таковые имеют место.

7. Определение стадии Таннера (Приложение В).

4.2.2. Оценка безопасности в начальный момент времени и на протяжении исследования.

В состав исследований переносимости в начальный момент времени и на протяжении исследования будут входить:

1. Физикальное обследование (включает по меньшей мере: выслушивание сердца и легких; подсчет пульса на периферических артериях; зрачковый, коленный, ахиллов и подошвенный рефлексы; осмотр периферических лимфоузлов и живота), измерение температуры тела (°C), показатели жизненно важных функций (частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое кровяное давление, измеряемое после 10 минут отдыха в положении лежа на спине).

2. Вес тела (кг).

3. Лабораторные тесты (в состоянии натощак для образцов крови):

гематологическое исследование: содержание эритроцитов, гематокрит, уровень гемоглобина, содержание лейкоцитов с определением лейкоцитарной формулы (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты), число тромбоцитов.

Биохимический анализ:

электролиты плазмы/сыворотки крови: натрий, калий, хлорид, кальций;

функция печени: уровни AST, ALT, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, общего и конъюгированного билирубина;

панкреатические ферменты: амилаза, липаза;

почечная функция: уровень мочевины, креатинина;

метаболизм: уровень глюкозы, альбумина, общих белков, общего холестерина, триглицеридов;

потенциальная токсичность для мышц: уровень креатинфосфокиназы;

уровень кальцитонина (маркер с-клеточных опухолей щитовидной железы) только в момент скрининга.

4. Серологические исследования: антиген вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С.

5. Анализ мочи: уровни белков, глюкозы, эритроцитов, лейкоцитов, кетоновых тел и pH. (Адаптируется в соответствии с исследованиями с индикаторной полоской в исследовательском центре).

Качественный: тест с индикаторной полоской следует осуществлять на свежевыпущенной порции для качественного обнаружения с применением полоски с реагентом.

Количественный: количественные измерения уровня глюкозы, белка, содержания эритроцитов и

лейкоцитов будут нужны в том случае, когда тест образца мочи показывает положительный результат в отношении любого из вышеперечисленных параметров по исследованию мочи с индикаторной полоской (например, для подтверждения любого положительного результата при тесте с индикаторной полоской с помощью количественного измерения).

6. Анализ мочи на наличие наркотических веществ: амфетаминов/метамфетаминов, барбитуратов, бензодиазепинов, каннабиноидов, кокаина и опиатов.

7. Проба на алкоголь в выдыхаемом воздухе.

8. Для женщин, тест на бета-НСГ в плазме крови.

9. Антитела к ликсисенатиду.

10. Будут отслеживаться нежелательные явления, самостоятельно сообщаемые пациентом или наблюдаемые исследователем.

11. Стандартные ЭКГ в 12 отведениях (безопасные ЭКГ) регистрировали после по меньшей мере 10 минут в положении лежа на спине с применением (тип регистрирующего устройства и компанию добавить) устройства для электрокардиограммы. Электроды будут размещать в одинаковом положении для каждой записи ЭКГ на всем протяжении исследования (места прикрепления отведений будут маркировать несмываемой ручкой).

В случае трех повторностей (т. е. начальный момент времени в TDU), 3 ECG будут регистрироваться в перерывах 5 мин по меньшей мере с 1-минутным перерывом между 2 повторностями.

Каждая ЭКГ представляла собой 10-секундную запись из 12 отведений одновременно, в результате чего получали следующее.

Одну распечатку ЭКГ в 12 отведениях (25 мм/с, 10 мм/мВ) с частотой сердечных сокращений, PR, QRS, QT, оценкой автоматической коррекции QTc (с помощью устройства для ЭКГ), включающую дату, время, инициалы и номер пациента, подпись врача-исследователя и по меньшей мере 3 комплекса для каждого отведения. Медицинское заключение исследователя и автоматические значения будут регистрироваться в e-CRF. Данная распечатка будет оставаться в исследовательском центре.

Цифровое хранилище, которое обеспечивает возможность потенциального дополнительного считывания центральной лабораторией по ЭКГ: каждый цифровой файл будет идентифицироваться теоретическим временем (день и время DxxTxxHxx), реальной датой и реальным временем (время записи), кодом спонсорского исследования, номером пациента (т. е. 3 разрядами), инициалами (т. е. 3 символами) и номерами исследовательского центра и страны, при необходимости. Цифровая запись, хранилище данных и передача цифровой информации (во всех случаях запросов) должна соответствовать всем применимым нормативным требованиям (т. е. FDA 21 CFR, часть 11).

12. Измерение глюкозы в плазме крови при самоконтроле.

Всех пациентов обеспечат прибором для измерения уровня глюкозы в плазме крови, соответствующими материалами медицинского назначения (ланцетами, тест-полосками и т. д.) и дневниками в момент визита V2 (неделя -1), чтобы они осуществляли самостоятельное измерение уровня глюкозы в плазме крови (или осуществляемое другими лицами) и его регистрацию. Глюкометры должны быть откалиброваны в соответствии с инструкциями, приведенными на листке-вкладыше в упаковке, и штат исследования в исследовательском центре также должен регулярно проверять глюкометры с применением предоставленных контрольных растворов для валидации данных. В момент визита V2 (неделя -1) пациентов и их "референтного(референтных) родителя(родителей)" будут тренировать для аккуратного измерения значений уровня глюкозы в плазме крови с помощью глюкометра. Пациентов проинструктируют, чтобы они приносили свои глюкометры с собой при каждом визите в исследовательский центр.

Ответственностью исследователя является объяснение необходимости измерения уровня глюкозы в моменты времени, указанные ниже. Тренировки будут повторять во время визитов исследования так часто, как это будет необходимо, и штат центра исследования будет проверять дневник пациента при каждом визите. Значения уровня глюкозы в плазме крови будут измеряться пациентом/родителем с применением предоставленного спонсором глюкометра и регистрироваться в дневнике пациента.

Пациента будут инструктировать в отношении осуществления следующих измерений уровня SMPG.

Значение натошак по меньшей мере 3 раза в неделю или более для пациентов, которых лечат базальным инсулином по медицинским показаниям.

И, по возможности, для всех пациентов, которых лечат базальным инсулином или не проводят такое лечение, во всех случаях, когда измерение считается полезным, например, во всех случаях, когда пациенты ощущают симптомы гипогликемии, уровень глюкозы в плазме крови должен измеряться пациентом (или другими лицами, в соответствующих случаях).

Пациенты должны быть проинструктированы в отношении измерения уровней глюкозы в плазме крови перед введением глюкозы или потреблением углеводов во всех случаях, когда подозревают гипогликемию (см. XX в протоколе), кроме случаев, когда из соображений безопасности необходима немедленная контрмера в виде введения глюкозы/углеводов до подтверждения. Значения будут вносить в индивидуальный дневник пациента и переводить в e-CRF.

4.3. Антитела к ликсисенатиду.

4.3.1. Моменты времени отбора образцов.

Будут собирать образцы плазмы крови от всех пациентов, чтобы определить антитела к ликсисенатиду в день -1/день 14/день 28/день 42 перед введением исследуемого лекарственного средства. Процедуры для сбора, хранения и транспортировки будут предоставлены в отдельном руководстве.

4.3.2. Количество образцов.

Таблица 3. Количество образцов плазмы крови для определения антител к ликсисенатиду

Антитела к ликсисенатиду	
Всего от пациента	4
Всего для пациентов (n=24)	96

4.3.3. Процедура обработки образцов на обнаружение антител к ликсисенатиду.

Таблица 4. Биоаналитический способ

Аналит	Антитела к ликсисенатиду
Основное вещество	Плазма крови
Методика анализа	ВIAcore
Нижняя граница количественного определения	граничное значение
Диапазон анализа	не актуально
Объем анализируемого образца	100 мкл
Место проведения биоанализа	Отдел фармакокинетики, безопасности и исследований на животных (DSAR), Sanofi Aventis, Франкфурт
Эталонный способ	RPSMPK-DOH0754-BM1-EN-E01

4.4. Фармакокинетика.

4.4.1. Моменты времени отбора образцов.

Моменты времени отбора образцов для сбора крови можно найти в табл.5 и в графике процедур на протяжении периода (раздел 1.3).

Таблица 5. Отбор образцов крови для определения концентраций ликсисенатида в плазме крови

Время (час/минута)	0Н	0Н30	1 Н	1Н30	2 Н	2Н30	3Н30	4Н
T (ч)	T0 ^a	T0,5 ^b	T1	T1,5	T2	T2,5	T3,5	T4,5
Визит/День:								
V3/D14	P00	P01		P02		P03		
V4/D28	P00	P01		P02		P03		
V5/D42	P00	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07

a Перед введением IMP.

b Непосредственно перед приемом стандартизованного завтрака 4.4.2. Количество образцов для фармакокинетических исследований.

Таблица 6. Количество образцов

Ликсисенатид	
От пациента	(4 x2)+8 =16
Всего за исследование (n пациентов)	16*24=384

a 4 момента времени в день 14 (V3) и день 28 (V4) - 8 моментов времени в день 42 (V5).

4.4.3. Процедура обработки образцов.

Специальные процедуры для сбора, хранения и транспортировки должны быть предоставлены в лабораторном руководстве.

Таблица 7. Обзор процедур обработки

Объем образца крови	2 мл
Антикоагулянт	K3 EDTA
Процедуры обработки	См. Приложение В протокола
Разделение плазмы крови на аликвоты	2 пробирки, при этом одна содержит по меньшей мере 0,5 мл
Условия хранения плазмы крови	-20°C
Условия транспортировки плазмы крови	На сухом льду

4.4.4. Биоаналитические способы.

Концентрации ликсисенатида в плазме крови определяли с применением валидированного двойного "сэндвич"-метода твердофазного иммуноферментного анализа с LLOQ (нижняя граница количественного определения) 5,5 пг/мл и объемом анализируемого образца 120 мкл.

Таблица 8. Обзор биоаналитического способа

Аналит	Ликсисенатид
Основное вещество	Плазма крови
Методика анализа	"Сэндвич"-ELISA с двумя антителами
Нижняя граница	5,5 пг/мл
Объем	120 мкл
Место проведения	Covance laboratories Inc, Шантийи, Франция
Эталонный способ	VA 20151-1130/DOH1317

4.4.5. Фармакокинетические параметры.

Будут рассчитывать следующие фармакокинетические параметры с применением некомпартментных методов на основании концентраций в плазме крови, полученных после введения повторных доз. Параметры будут включать без ограничений следующее.

Таблица 9. Перечень фармакокинетических параметров и определений

Параметры	Лекарственное средство/аналит	Основное вещество	Определение/расчет
C_{\max}	Ликсисенатид	Плазма крови	Максимальная концентрация в плазме крови, полученная на протяжении соответствующего периода лечения
t_{\max}	Ликсисенатид	Плазма крови	Время до достижения C_{\max}
$AUC_{0-4,50}$	Ликсисенатид	Плазма крови	Площадь под кривой концентрации в плазме в зависимости от времени рассчитывали при помощи метода трапеций от нулевого времени (шкала ликсисенатида) до времени 4 ч 30 мин. после введения дозы

4.5. Объем отбираемых образцов крови.

Объем образца крови будет представлен в таблице.

Таблица 10. Объем отбираемых образцов на пациента

Тип	Объем на образец	Количество образцов	Общее количество
Серологические исследования	2,5 мл	1	2,5 мл
Аутоантитела	3,5 мл	1	3,5 мл
Кальцитонин	2,0 мл	1	2,0 мл
β -НСГ (если необходимо)	1,1 мл	1	1,1 мл
Гематологические исследования	2,0 мл	2	4,0 мл
Биохимический анализ	2,5 мл	2	5,0 мл
Только амилаза, липаза	2,5 мл	4	10,0 мл
HbA1c	2,0 мл	2	4,0 мл
Уровень глюкозы в плазме крови	1,2 мл	20	24 мл
Фармакокинетика ликсисенатида	2 мл	16	32 мл
Антитела к ликсисенатиду	1 мл	4	4 мл
Всего для пациента-мужчины			91 мл
Всего для пациентки-женщины			92,1 мл

Приблизительный общий объем отбираемых образцов крови у детей и взрослых составляет 91 и 92,1 мл для пациентов-мужчин и пациенток-женщин соответственно (приблизительный вследствие отбрасываемой крови при установке катетера в каждый период). Количество объема крови на визит не будет превышать 32 мл (самое высокое в момент визита 5).

Дополнительные образцы могут потребоваться, если какой-либо лабораторный результат выходит за пределы нормального диапазона или в целях безопасности.

4.6. Будущее применение образцов.

Не предусмотрено.

5. Библиографические ссылки.

1. Druet C, Tubiana-Rufi N, Cheveime D, Rigal O, Połak M, Levy-Marchal C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 401-4.
2. Miller J, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F (ed) Pediatric Endocrinology: fifth edition, volume 1. New York, Marcel Dekker 2007: pp 169-88.
3. Olansky L.: Do incretin-based therapies cause acute pancreatitis? J Diabetes Technol 2010; 4:2228-9
4. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. J Am Soc Nephrol. 2009 Mar;20(3):629-37

Приложение А. Уровни кровяного давления с учетом пола, возраста и роста.

Уровни кровяного давления для мальчиков с учетом возраста и процентиля роста

Возраст (лет)	Процентиль ВР ↓	Систолическое ВР (мм рт. ст.)							Диастолическое ВР (мм рт. ст.)						
		←Процентиль роста→							←Процентиль роста→						
		5-й	10й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
10	50-й	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90-й	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95-й	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99-й	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50-й	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90-й	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95-й	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99-й	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50-й	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90-й	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95-й	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99-й	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50-й	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90-й	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95-й	121	122	124	128	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99-й	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50-й	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90-й	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95-й	124	125	127	123	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99-й	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50-й	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90-й	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95-й	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99-й	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50-й	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90-й	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95-й	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99-й	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50-й	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90-й	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95-й	131	132	134	138	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99-й	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

ВР, кровяное давление.

* 90-й процентиль составляет 1,28 SD, 95-й процентиль составляет 1,645 SD, а 99-й процентиль составляет 2,326 SD от среднего значения.

Уровни кровяного давления для девочек с учетом возраста и процентиля роста

Возраст (лет)	Процентиль ВР ↓	Систолическое ВР (мм рт. ст.)							Диастолическое ВР (мм рт. ст.)						
		-Процентиль роста-													
		5-й	10й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
10	50-й	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90-й	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95-й	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99-й	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50-й	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90-й	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95-й	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99-й	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50-й	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90-й	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95-й	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99-й	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50-й	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90-й	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95-й	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99-й	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50-й	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90-й	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95-й	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99-й	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50-й	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90-й	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95-й	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99-й	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50-й	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90-й	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95-й	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99-й	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50-й	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90-й	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95-й	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99-й	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

ВР, кровяное давление.

* 90-й процентиль составляет 1,28 SD, 95-й процентиль составляет 1,645 SD, а 99-й процентиль составляет 2,326 SD от среднего значения.

Приложение В. Стадия Таннера.

Классификация стадий полового созревания Таннера			
Классификация стадий полового созревания у девочек			
Стадия	Оволосение лобка	Стадия	Молочные железы
P1	Преподростковая	B1	Преподростковая
P2	Редкие, слабо пигментированные, прямые волосы, расположены по медиальному краю малых половых губ	B2	Молочная железа и сосок возвышаются в виде небольшого бугорка; диаметр ареолы увеличивается
P3	Более темные волосы, они начинают курчавиться, их количество увеличивается	B3	Молочная железа и ареола увеличиваются, их контуры не ограничиваются
P4	Жесткие, курчавые волосы, обильные, но их количество меньше, чем у взрослых	B4	Ареола и сосок формируют вторичный бугорок
P5	Волосы взрослого типа в виде треугольника, распространяются на медиальную поверхность бедер	B5	Зрелая; сосок выступает, ареола составляет часть общего контура молочной железы
Классификация стадий полового созревания у мальчиков			
Стадия	Оволосение лобка	Стадия	Яички
P1	Отсутствует	T1	Преподростковая
P2	Редкие, длинные, слегка пигментированные волосы	T2	Увеличение мошонки, кожа становится розовой, текстурированной
P3	Более темные волосы, они начинают курчавиться, их количество небольшое	T3	Более крупные
P4	Напоминает взрослый тип, но меньшее количество; грубые, курчавые	T4	Более крупные, кожа мошонки темнеет
P5	Распределение по взрослому типу, распространяются на медиальную поверхность бедер	T5	Взрослый размер

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли в лечении пациентов в возрасте от 10 до 17 лет с индексом массы тела (BMI) > 85^{-го} перцентиля для возраста и пола и BMI ≤50 кг/м², страдающих от сахарного диабета 2 типа.

2. Применение по п.1, где ликсисенатид и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве дополнительной терапии к метформину и/или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Применение по п.2, где метформин и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

4. Применение по любому из предыдущих пунктов, где сахарный диабет 2 типа был диагностирован по меньшей мере за три месяца до момента начала лечения с помощью ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Применение по любому из предыдущих пунктов, где сахарный диабет 2 типа не контролируется должным образом с помощью монотерапии метформином, с помощью монотерапии базальным инсулином или с помощью комбинации метформина и базального инсулина.

6. Применения по любому из предыдущих пунктов, где пациент, нуждающийся в лечении, имеет ожирение.

7. Применение по любому из предыдущих пунктов, где индекс массы тела пациента, нуждающегося в лечении, составляет по меньшей мере 30 кг/м² или по меньшей мере 31 кг/м².

8. Применение по любому из предыдущих пунктов, где на момент начала лечения с помощью ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли концентрация глюкозы в плазме крови натощак у пациента составляет по меньшей мере 8 ммоль/л или по меньшей мере 8,5 ммоль/л.

9. Применение по любому из предыдущих пунктов, где на момент начала лечения с помощью лик-

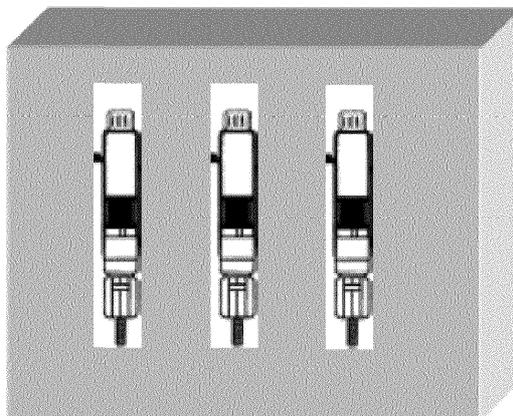
сисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи у пациента составляет по меньшей мере 11,1 ммоль/л или по меньшей мере 12 ммоль/л.

10. Применение по любому из предыдущих пунктов, где на момент начала лечения с помощью ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли отклонение уровня глюкозы у пациента составляет по меньшей мере 3 ммоль/л, при этом отклонение уровня глюкозы представляет собой разницу между концентрацией глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема пищи и концентрацией глюкозы в плазме крови за 30 мин перед пробным приемом пищи.

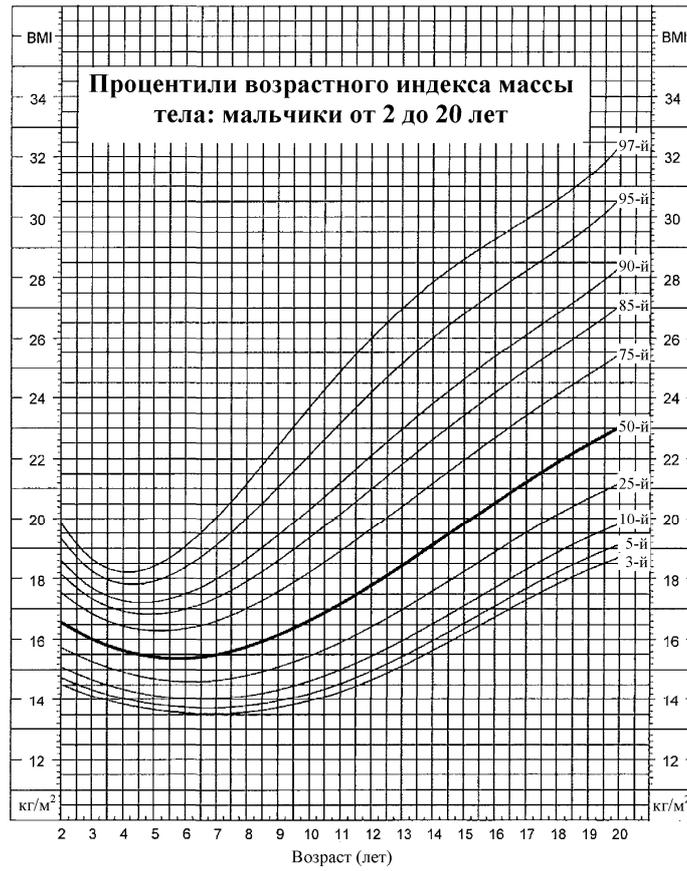
11. Применение по любому из предыдущих пунктов, где на момент начала лечения с помощью ликсисенатида и/или его фармацевтически приемлемой соли значение уровня HbA_{1c} у пациента составляет по меньшей мере 7%, по меньшей мере 7,5%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 8,5%, по меньшей мере 8,65% или по меньшей мере 9%.



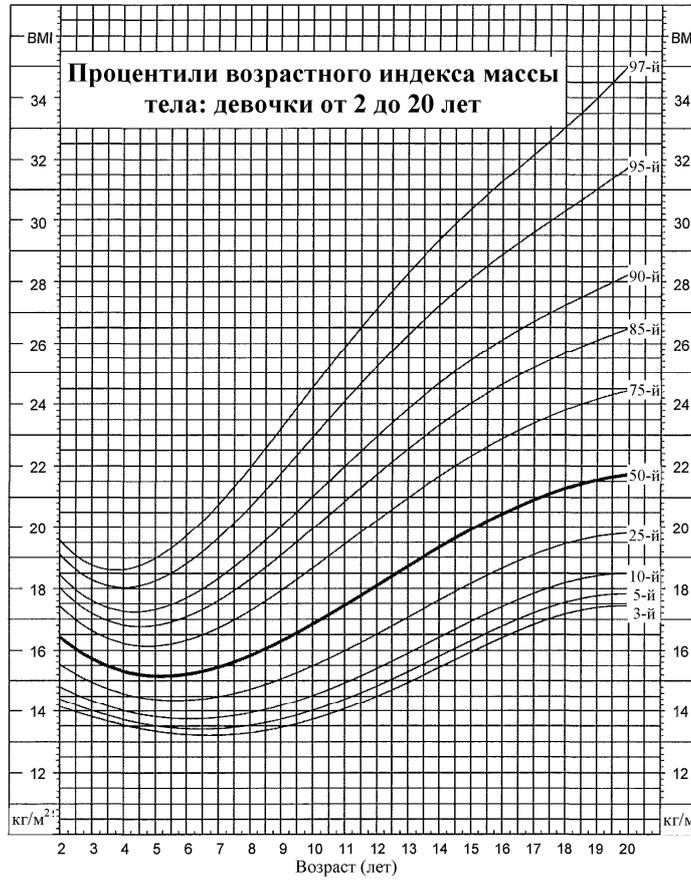
Фиг. 1



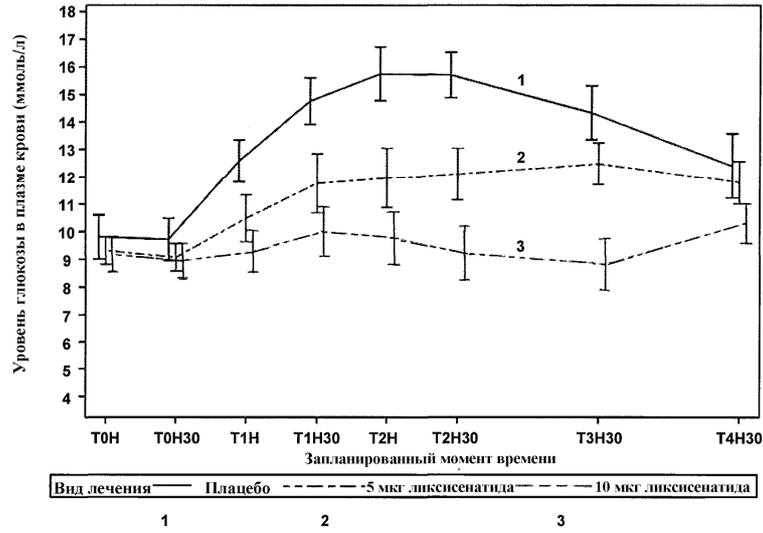
Фиг. 2



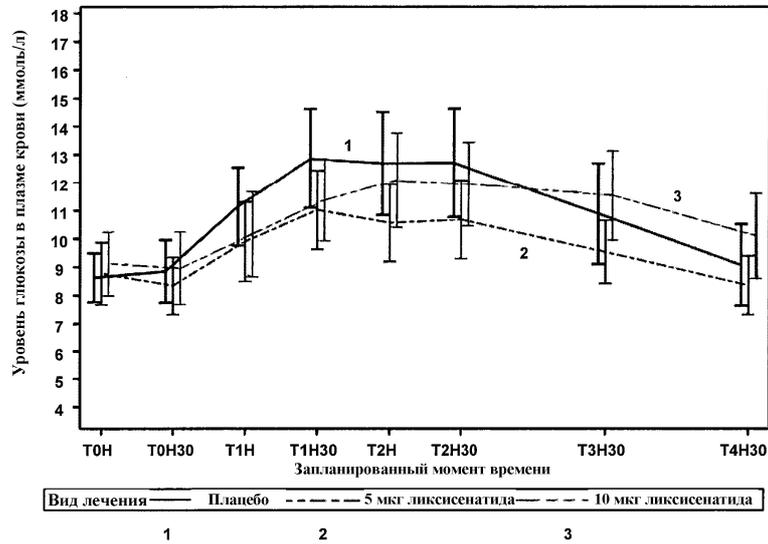
Фиг. 3



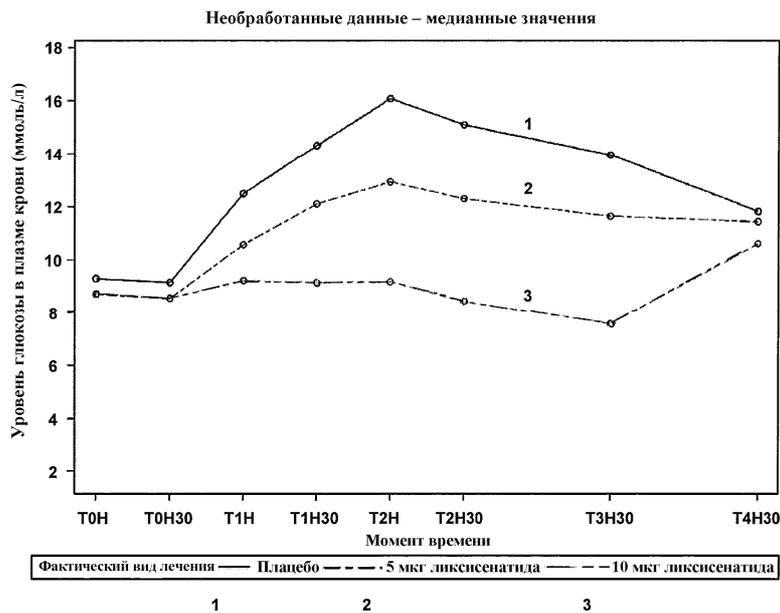
Фиг. 4



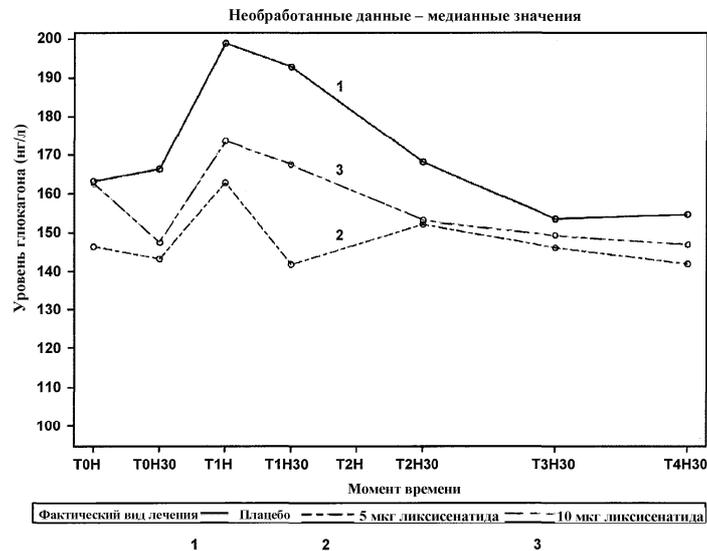
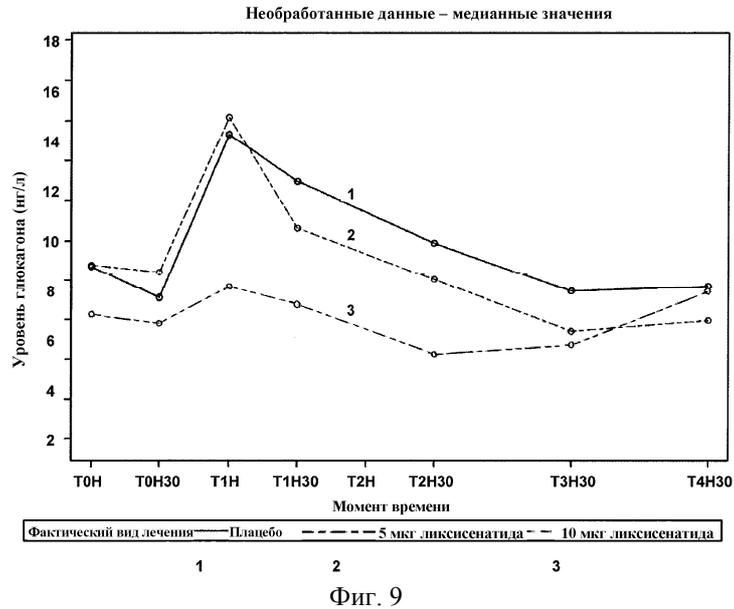
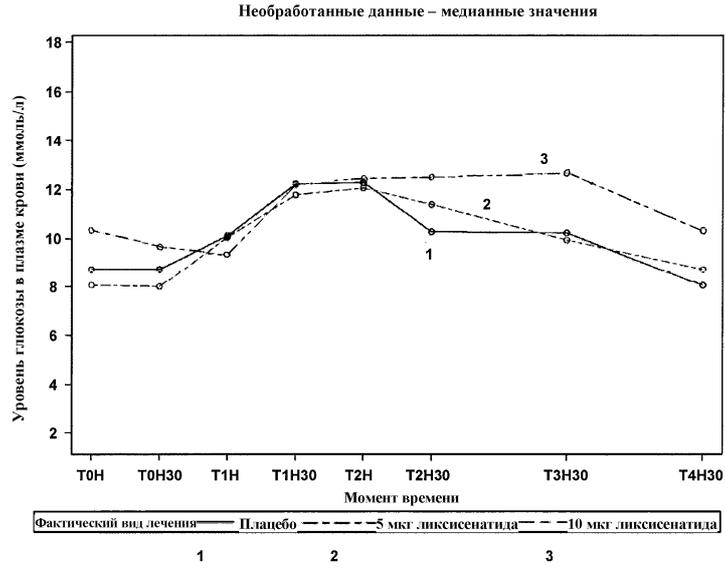
Фиг. 5

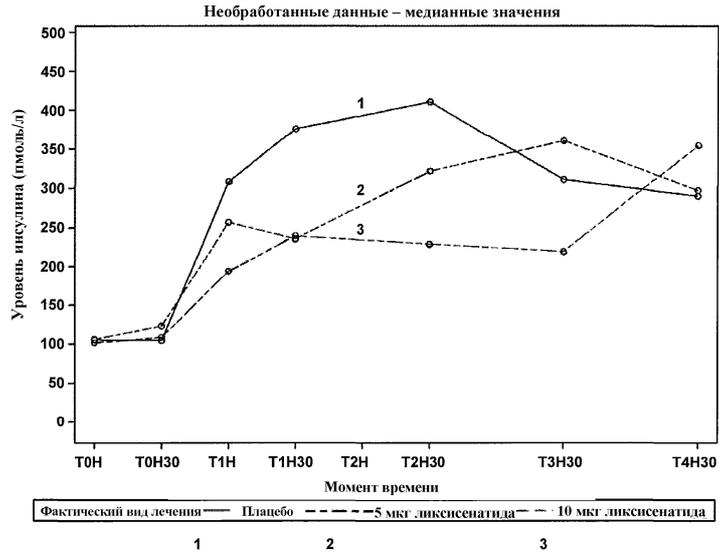


Фиг. 6

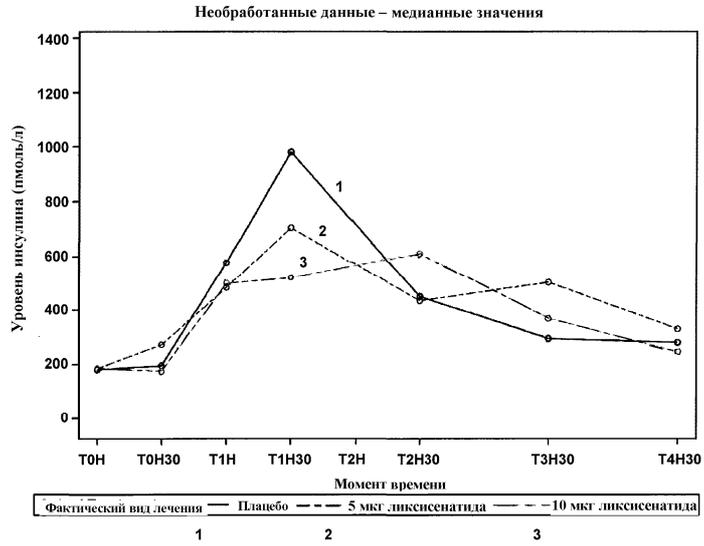


Фиг. 7

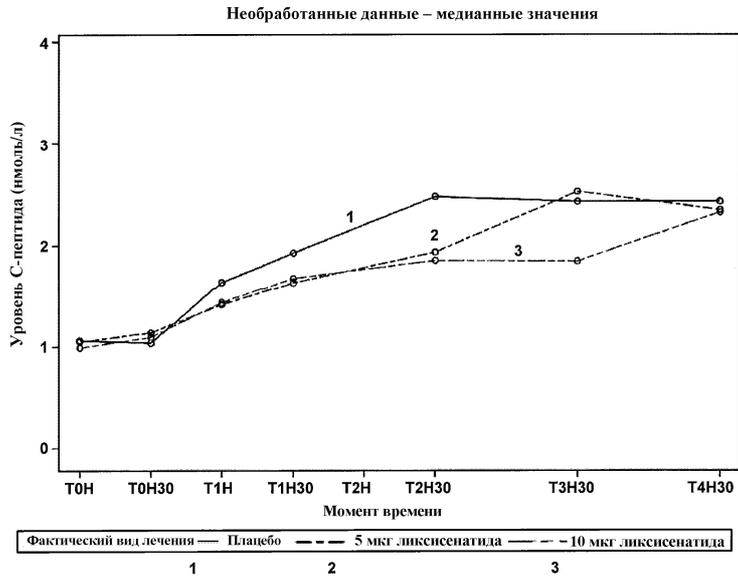




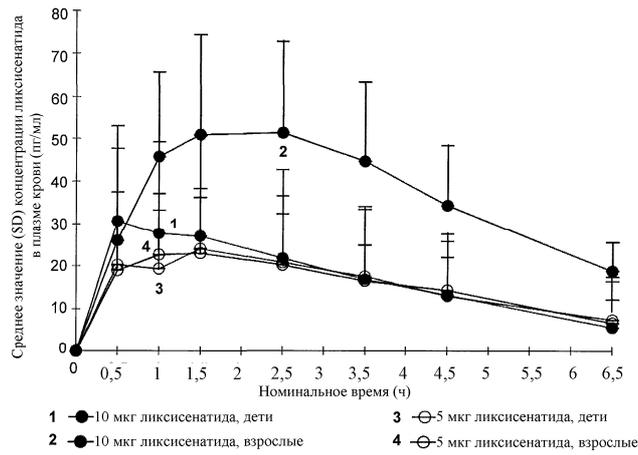
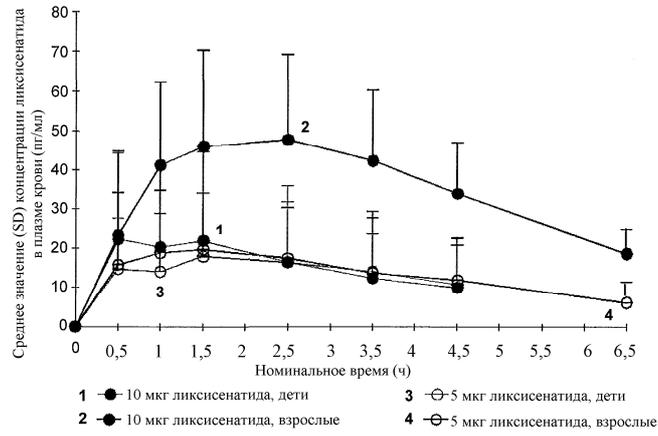
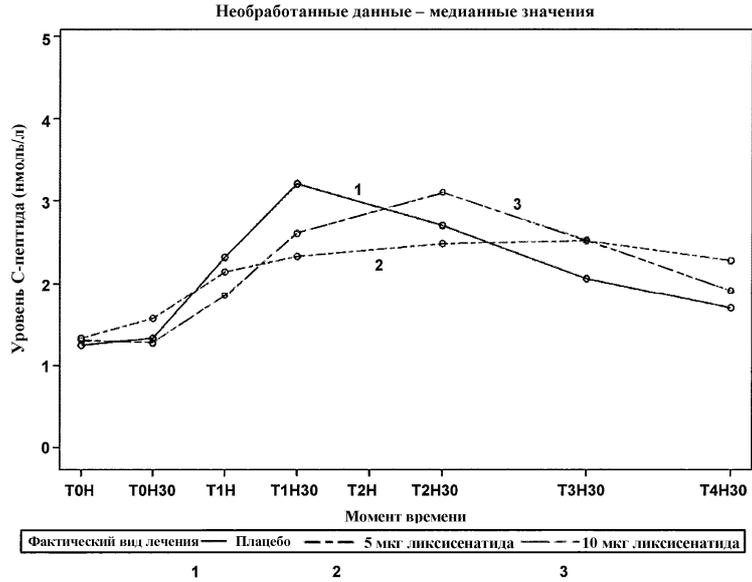
Фиг. 11

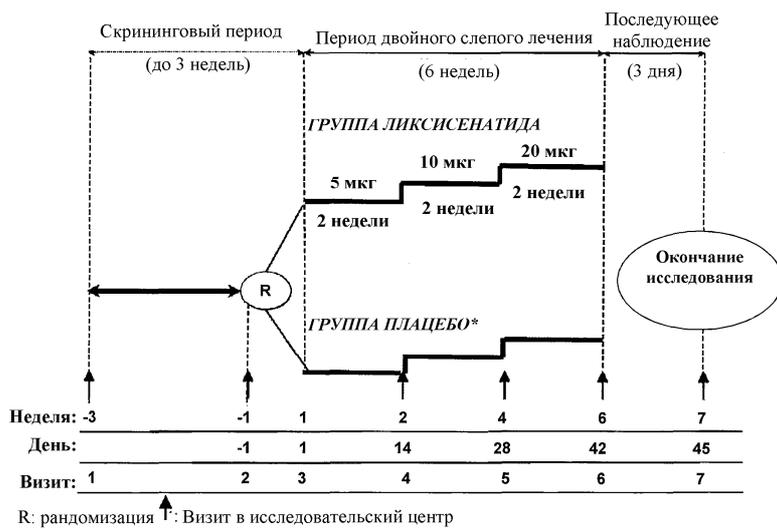


Фиг. 12



Фиг. 13





Фиг. 17



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2