**Державне підприємство**

**«Державний експертний центр**

**Міністерства охорони здоров’я України»**

**Особливості проведення клінічних досліджень лікарських засобів для лікування нетримання сечі**

 **МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

**Київ 2024**

**Державне підприємство**

**«Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України»**

 Схвалено на засіданні

Науково-експертної ради

Державного експертного центру

МОЗ України

(протокол № 8 від 25.04.2024)

**Особливості проведення клінічних досліджень лікарських засобів для лікування нетримання сечі**

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

**Київ 2024**

**РОЗРОБЛЕНО:** ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ

 ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ»;

**УКЛАДАЧІ: Бабенко М.М.,** канд. фарм. н.;

 **Лобас М.В.,** канд. мед. н.;

 **Семенченко О.І.**;

**Козлов М.І.,** канд. мед. н.;

**Герасимчук Т.В.,** канд. фарм. н.;

**Щербак М.О.,** канд. мед. н.;

**Распутняк С.С.** ;

**Янкова Л.Я.**;

**Цинцадзе Н.К.**

**Рецензент: Нікітін О.Д.**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри урології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Перелік умовних скорочень** | **6** |
| 1. **Вступ**
 | **8** |
| 1. **Сфера застосування**
 | **8** |
| 1. **Правова база та відповідні керівництва**
 | **9** |
| 1. **Загальні принципи проведення клінічних випробувань лікарських засобів**
 | **9** |
| 4.1. Фази клінічних випробувань | 12 |
| 4.2. Методи, що дають змогу уникнути систематичних помилок | 15 |
| 4.3. Основні вимоги до захисту досліджуваних | 16 |
| 1. **Основні рекомендації**
 | **18** |
| 1. **Визначення та діагностика**
 | **19** |
| * 1. **Визначення**
 | 19 |
| 6.1.1. Стресове нетримання сечі | 19 |
| 6.1.2. Ургентне (імперативне) нетримання сечі | 20 |
| 6.1.3. Змішане нетримання сечі | 20 |
| 6.1.4. Симптоми | 20 |
| 6.1.5. Синдроми | 20 |
| **6.2. Діагностика** | **21** |
| 6.2.1. Стресове нетримання сечі  | 21 |
| 6.2.2. Ургентне нетримання сечі | 21 |
| 6.2.3. Змішане нетримання сечі (MUI) | 22 |
| 6.2.4. Синдром гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) | 22 |
| 1. **Дизайн дослідження та вибір кінцевих точок у дорослих**
 | **22** |
| 7.1. Дослідження уродинаміки  | 22 |
| 7.2. Терапевтичні пошукові дослідження та дослідження визначення дози (фаза II) | 23 |
| 7.2.1. Дизайн  | 23 |
| 7.2.2. Відбір пацієнтів | 24 |
| 7.2.3. Вибір кінцевих точок | 24 |
| 7.2.3.1. Стресове нетримання сечі | 25 |
| 7.2.3.2. Ургентне нетримання сечі  | 25 |
| 7.2.3.3. Змішане нетримання сечі | 25 |
| 7.3. Підтверджуючі дослідження (III фаза) | 25 |
| 7.3.1. Відбір популяцій пацієнтів | 25 |
| 7.3.2. Засліплення та рандомізація | 26 |
| 7.3.3. Вибір порівняльної терапії | 26 |
| 7.3.4. Вибір кінцевих точок | 27 |
| 7.3.5. Час оцінювання та тривалість дослідження | 30 |
| 7.3.6. Оцінка безпеки | 30 |
| 1. **Аналіз**
 | **31** |
| 8.1. Загальні підходи до аналізу | 31 |
| 8.2. Тип дослідження | 31 |
| 1. **Продукти тканинної інженерії (ТЕП) для лікування стресового нетримання сечі**
 | **32** |
| 9.1. Підґрунтя  | 32 |
| 9.2. Пошукові та дослідження з визначення дози (Фаза II) | 33 |
| 9.2.1. Дослідження уродинаміки та структури | 33 |
| 9.3. Підтверджуючі дослідження (III фаза) | 33 |
| 9.3.1. Відбір пацієнтів | 33 |
| 9.3.2. Тривалість дослідження | 34 |
| 9.3.3. Тип дослідження | 34 |
| 9.3.4. Кінцеві точки | 34 |
| 9.4. Наукові консультації  | 34 |
| 1. **Нетримання сечі у дітей**
 | **34** |
| 10.1. Моносимптомний нічний енурез | 35 |
| 10.1.1. Клінічні випробування нового лікарського засобу  | 35 |
| 10.1.2. Цілі дослідження та показники клінічних результатів | 35 |
| 10.1.3. Критерії включення/виключення | 36 |
| 10.1.4. Дизайн дослідження | 36 |
| 10.2. Синдром гіперактивного сечового міхура | 36 |
| 10.2.1. Етіологія та діагностика  | 36 |
| 10.2.2. Відбір пацієнтів | 37 |
| 10.2.3. Цілі дослідження та показники клінічних результатів | 38 |
| 10.2.4. Дизайн дослідження | 39 |
| 10.3. Вибір дози та дослідження ефективності | 39 |
| 10.4. Безпека  | 40 |
| **11. Пацієнти похилого віку** | **40** |
| **Література** | **41** |

**Перелік умовних скорочень**

|  |  |
| --- | --- |
| **BOO** | * Bladder outlet obstruction (Обструкція вихідного отвору сечового міхура)
 |
| **BPH**  | * Benign prostate hyperplasia (Доброякісна гіперплазія передміхурової залози - ДГПЗ)
 |
| **CBMP** | * Cell based medicinal product (Лікарський засіб на основі клітин)
 |
| **CRO** | * Contract Research Organization (Контрактна дослідницька організація - КДО)
 |
| **ICC** | * Intermittent clean catheterization (Переривчаста чиста катетеризація)
 |
| **ICH** | * International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)
 |
| **ICS**  | * International Continence Society (Міжнародне Товариство з нетримання сечі)
 |
| **IIQ** | * Incontinence Impact Questionnaire (Опитувальник щодо нетримання сечі)
 |
| **ITT** | * Intention to treat (Популяція для повного аналізу)
 |
| **HIFU** | * High intensity focused ultrasound (Високоінтенсивний фокусований ультразвук)
 |
| **HRQL** | * Health-related quality of life (Якість життя, пов'язана зі здоров'ям)
 |
| **GCP**  | * Good Clinical Practice (Належна клінічна практика)
 |
| **LPP** | * Leak point pressure (Тиск точки витоку)
 |
| **LUTS**  | * Lower urinary tract symptom**s (**Симптоми нижніх сечових шляхів**)**
 |
| **MCC** | * Maximum cystometric capacity (Максимальна цистометрична ємність)
 |
| **MNE** | * Monosymptomatic nocturnal enuresis (Моносимптомний нічний енурез - МНЕ)
 |
| **MUI** | * Mixed urinary incontinence (Змішане нетримання сечі)
 |
| **NDO** | * Neurogenic detrusor overactivity (Нейрогенна гіперактивність детрузора)
 |
| **NMNE**  | * Non-monosymptomatic nocturnal enuresis (Немоносимптомний нічний енурез)
 |
| **NI** | * Non-inferiority (Непоступаюча ефективність)
 |
| **OAB** | * Overactive bladder (Гіперактивний сечовий міхур - ГАСМ)
 |
| **PPIUS** | * Patient’s Perception of Intensity of Urgency Scale (Шкала сприйняття пацієнтом інтенсивності невідкладності)
 |
| **QоL** | * Quality of life (Якість життя)
 |
| **SUI** | * Stress urinary incontinence (Стресове нетримання сечі)
 |
| **TEP** | * Tissue engineered product(s) (Продукт(и) тканинної інженерії)
 |
| **UI** | * Urinary incontinence (Нетримання сечі – НС)
 |
| **UUI** | * Urge urinary incontinence (Ургентне (імперативне) НС)
 |
| **КВ (КД)** | * Клінічне випробування (Клінічне дослідження)
 |
| **ЛЗ** | * Лікарський засіб
 |
| **МПВ** | * Місце проведення випробування
 |
|  |  |

1. **Вступ**

Розробка нових лікарських засобів і нових лікарських форм, шляхів та/або режимів введення існуючих лікарських засобів для лікування нетримання сечі є важливим напрямком для здоров'я та благополуччя людини. Ці розробки можуть забезпечити нові терапевтичні підходи з використанням нових технологій, таких як лікарські засоби на основі клітин. Удосконалені методи діагностики можуть призвести до подальшого з’ясування процесів захворювання та кращої характеристики цільових популяцій, де лікування, ймовірно, буде корисним.

1. **Сфера застосування**

У даних методичних рекомендаціях розглядаються фармакодинамічні та клінічні дані, необхідні для обґрунтування показань, схем дозування та тривалості терапії для лікування нетримання сечі (НС). Це стосується початкових програм розробки нових засобів для лікування НС та даних, створених для підтримки доповнень і змін до клінічних елементів державної реєстрації. Детальний опис дизайну досліджень, які можуть підтримувати окремі типи показань, не надається.

Методичні рекомендації стосуються розробки лікарських засобів, які показані для лікування різних форм НС у дорослих жінок, дорослих чоловіків та в педіатрії.

Дані лікарські засоби можна використовувати разом з іншими підтримуючими заходами та/або хірургічним втручанням, або як самостійне лікування. Методичні рекомендації також охоплюють продукти, отримані за допомогою тканинної інженерії, які потенційно показані для лікування нетримання сечі. Вони не поширюються на нетримання, пов’язане з місцевими патологіями (інфекції, пухлини, нориці, метаболічні або гормональні процеси). Винятком є нетримання, пов’язане з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ). Підтікання сечовипускання у чоловіків, пов’язане з ДГПЗ і нічним енурезом у дорослих, не охоплюються даними рекомендаціями.

Хоча в даних методичних рекомендаціях спеціально не розглядається ряд нозологій, очікується, що більша частина вказівок (наприклад, принципи дизайну дослідження та показники результатів) буде використана при розробці ліків для таких захворювань, як нейрогенне нетримання, нетримання, пов’язане з проведенням променевої терапії, брахітерапією, кріохірургією, фокусованим ультразвуком високої інтенсивності (ФУВІ) при раку передміхурової залози або радикальною цистектомією та створенням штучного сечового міхура з тонкого кишківника (neobladder). Обов’язковим є проведення окремих досліджень лікарських засобів для лікування НС у пацієнтів з цими захворюваннями.

1. **Правова база та відповідні керівництва**

Ці методичні рекомендації слід використовувати в поєднанні з чинною нормативно-правовою базою проведення клінічних випробувань лікарських засобів в Україні, а також з Додатком I до Директиви 2001/83/EC та з усіма іншими відповідними директивами та правилами ЄС та ICH. Для параметрів безпеки наведено посилання до настанови ICH E1A щодо впливу на популяцію.

1. **Загальні принципи проведення клінічних випробувань лікарських засобів**

Клінічне випробування (КВ) – це систематичне вивчення лікарського засобу (ЛЗ) на людях (пацієнтах, здорових добровольцях) з метою виявлення або підтвердження його фармакологічної дії, визначення будь-яких побічних реакцій на досліджуваний препарат, а також вивчення його всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення з організму з метою оцінки його ефективності та безпечності. КВ повинні передувати експериментальні дослідження нового ЛЗ на тваринах. Результати, отримані в доклінічних дослідженнях, мають велике значення для попередньої оцінки характеру та ймовірності розвитку побічних реакцій у людини, а також розрахунку діапазону доз, які будуть тестуватися в умовах клініки.

Кожен ЛЗ має бути належним чином розроблений, досліджений та зареєстрований. Основним стандартом планування, організації та проведення КВ за участю людей, а також оформлення і подання результатів цих випробувань є Належна клінічна практика – Good Clinical Practice (GCP) - керівництво EMA/CHMP/ICH/135/1995(E6 (R2) «Guideline for Good Clinical Practice».

У 1996 р. Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів були прийняті єдині стандарти щодо проведення КВ у країнах ЄС, США, Японії – IСH GCР. Правила GCP – це система положень, відповідно до яких плануються та проводяться КВ, а також аналізуються їхні результати. Дотримання правил GCP дає змогу отримувати достовірні наукові дані про ефективність та безпечність ЛЗ, а також інформацію про дотримання прав учасників КВ (*Належна клінічна практика (Good Clinical Practice – GCP) – Стандарт планування, проведення, виконання, моніторингу, аудиту і документального оформлення клінічних випробувань, а також обробки та подання їхніх результатів. Він є гарантією вірогідності й точності отриманих даних і наведених результатів, захищеності прав і здоров’я суб’єктів дослідження, а також до­тримання конфіденційності щодо них – п.1.24 IСH GCР*).

В Україні вимоги до організації та проведення КВ визначаються «Порядком проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» (далі – Порядок) і «Типовим положенням про комісії з питань етики» (далі – Типове положення), затвердженими наказом Міністерства охорони здоров’я України від 23.09.2009 № 690 (зареєстровані в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 та за № 1011/17027), зі змінами. Ці документи розроблено на основі Закону України «Про лікарські засоби», 1996, ICH GCP та Директиви Європейського Парламенту та Ради 2001/20/ЄС.

Відповідно до Порядку КВ ЛЗ можуть проводитися в лікувально-профілактичних закладах (ЛПЗ), які визначаються центральним органом виконавчої влади (ЦОВВ), за наявності рішення ЦОВВ про проведення випробування, що приймається на підставі позитивного висновку експертизи матеріалів щодо проведення КВ, який надається Державним підприємством «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України» (Центр), позитивного рішення Комісії з питань етики при ЛПЗ (ЛЕК) та укладення договору про страхування життя і здоров’я пацієнта (добровольця) у порядку, передбаченому законодавством.

Усі КВ проводяться відповідно до міжнародних етичних принципів із забезпеченням захисту прав, безпеки та благополуччя досліджуваних.

Згідно з правилами ICH GCP, КВ будь-якого ЛЗ має проводитися відповідно до протоколу (програми), який розробляється з урахуванням фази дослідження. У ньому має міститися детальний опис всіх аспектів КВ: наукове обґрунтування, його цілі і завдання, методологія і статистичний план, етичні положення, організаційні питання, інструкції для дослідників. Відповідальність за розробку протоколу несе спонсор КВ (*Спонсор (Sponsor) – це фізична особа, компанія, установа чи організація, що приймає рішення про початок КВ і несе відповідальність за його організацію, контроль і/чи фінансування – п.1.53 ICHGCP*).

Вибір дослідників та ЛПЗ покладається на спонсора. (*Дослідник (Investigator) – фізична особа, яка несе відповідальність за проведення КВ в медичному закладі. Якщо випробування проводиться колективом співробітників медичного закладу, відповідальним дослідником є керівник колективу – п.1.34 ICH GCP*).

Усі особи, які долучаються до проведення КВ, повинні мати належну освіту, професійну підготовку й досвід для виконання функцій та обов’язків, пов’язаних з КВ.

Організація дослідження передбачає регулярний контроль з боку спонсора (моніторинг, аудит) та офіційних інстанцій (інспекція/клінічний аудит в Україні) за збором даних, виконанням всіх процедур, передбачених протоколом. Дослідник зобов’язаний забезпечити доступність для моніторингу та аудиту з боку організатора КВ та інспекції/клінічного аудиту з боку державних органів до всієї документації, місця проведення випробування (МПВ), обладнання та лабораторних служб.

Кожне КВ ЛЗ повинно бути внесене до переліку КВ, що публікується на офіційному сайті ЦОВВ, до включення першого досліджуваного. Внесення КВ до переліку має інформаційний характер та не повинно перешкоджати його проведенню.

Клінічна фаза розробки нового ЛЗ може починатися лише після ретельно проведених доклінічних досліджень на лабораторних тваринах. Дані фармакологічних та токсикологічних досліджень щодо особливостей дії та ефектів ЛЗ при введенні лабораторним тваринам допомагають досліднику сформувати правильне уявлення про характер, обсяг та тривалість запланованих КВ, визначити межі безпечного застосування ЛЗ у подальших КВ. Досліди на лабораторних тваринах дають змогу отримати важливу інформацію, необхідну для оцінки можливої токсичності ЛЗ (токсичність при введенні одноразових або повторних доз, вплив на репродуктивну функцію, потомство, наявність мутагенного, канцерогенного потенціалу тощо). Незважаючи на те, що пряма екстраполяція на людину даних про токсичність ЛЗ, отриманих в дослідах на лабораторних тваринах, не є можливою, аналіз таких даних щодо кожної конкретної лікарської речовини дуже важливий для оцінки характеру, ймовірності розвитку побічних реакцій та розрахунку стартової дози ЛЗ для початку вивчення його властивостей в КВ.

**4.1. Фази клінічних випробувань**

 Відповідно до міжнародних принципів КВ нових ЛЗ проводять поетапно у чотири фази. Обсяг і тривалість кожної фази залежать від цілей та завдань дослідження, тому кожна з них має свої особливості. Важливо розуміти, що провести чіткі межі між цими фазами вдається не завжди. Різні фази також не завжди виконуються в суворій послідовності, так I фаза КВ може тривати, коли вже почалася III.

 Дослідження, що проводяться одночасно в декількох центрах за єдиним протоколом, називаються багатоцентровими. Розробка і здійснення багатоцентрових КВ вимагає значно більш детального планування. Багатоцентрові дослідження сприяють ефективному накопиченню даних, отриманих у більшого числа пацієнтів. При плануванні подібних досліджень, а також при аналізі отриманих даних велике значення мають адекватно підібрані статистичні методи.

**I фаза**

 Дослідження I фази – це перші випробування нового ЛЗ за участю людини, метою яких є отримання попередніх даних про безпечність та переносимість досліджуваного препарату, встановлення фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей, а також у деяких випадках отримання попередніх даних про ефективність нового ЛЗ. Одним з основних завдань I фази є встановлення діапазону доз, в межах якого препарат досить добре переноситься при одноразовому або повторному введенні, та створення раціональної основи для вибору доз і схем лікування для вивчення у II фазі досліджень. У дослідженнях I фази можуть брати участь як здорові добровольці, так і пацієнти (20–80 осіб). Початкові дослідження за участю людини повинні забезпечуватися надійними даними з безпеки, отриманими в доклінічних дослідженнях, і визначенням діапазону доз, які будуть вивчатися за участю людини.

 Безпека та благополуччя досліджуваних, чи то пацієнтів, чи то здорових добровольців, завжди повинні бути пріоритетом, а особливу увагу слід приділяти характеристиці ризику та розробці відповідних стратегій для його мінімізації.

 У дослідженнях I фази досить важливим і складним є питання про встановлення початкової дози та режиму застосування досліджуваного препарату. Дослідження на тваринах дають змогу отримати попередні дані про дозування досліджуваного ЛЗ. Але дози і схеми лікування, спочатку запропоновані для людей, нерідко вимагають значного коригування через відмінності у всмоктуванні, розподілі, метаболізмі та екскреції у різних видів ссавців і людини. Якщо початкова одноразова доза видається безпечною для людини, дослідження можна продовжувати з прогресивним збільшенням дози. Якщо це можливо, проводять оцінку небажаних ефектів, обумовлених підвищенням дози (ескалація дози), що дасть змогу отримати уявлення про прийнятні межі дозування і використовувати ці дані при плануванні I фази досліджень. У цих дослідженнях необхідно визначити максимальну переносиму і мінімальну ефективну дози.

 Фармакокінетичні дослідження проводять з метою отримання інформації про всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення досліджуваного ЛЗ та його метаболітів. Фармакокінетичну інформацію слід отримати по кожному дозуванні, по кожній лікарській формі ЛЗ, при кожному способі його застосування. Основні фармакокінетичні параметри: період напіввиведення ЛЗ, об’єм розподілу, площа під кривою «концентрація–час» (площа під кривою, час концентрації), загальний кліренс і ниркова екскреція ЛЗ.

 У процесі досліджень I фази необхідно отримати дані про вплив досліджуваного ЛЗ на різні фізіологічні показники. Клінічні та лабораторні дані, отримані в процесі дослідження, повинні ретельно контролюватися для виявлення небажаних реакцій. До переліку лабораторних досліджень, як правило, повинні входити: повний клінічний аналіз крові; визначення показників згортання; визначення концентрації електролітів; визначення біохімічних показників, що відображають функції печінки і нирок, і клінічний аналіз сечі. Доцільність інших досліджень визначається тим, які результати були отримані в експериментальних дослідженнях на тваринах, і від клінічного досвіду застосування інших ЛЗ подібної хімічної будови.

**II фаза**

 Метою досліджень II фази є доведення терапевтичної ефективності і короткострокової безпечності нового ЛЗ. При проведенні II фази триває вивчення фармакокінетики і фармакодинаміки досліджуваного препарату, визначення оптимальних терапевтичних доз, режиму дозування, дозозалежності ефекту. Як правило, дослідження в цій фазі проводять як рандомізовані, контрольовані з використанням простого або подвійного сліпого методу. Зазвичай в дослідженнях II фази беруть участь від 200 до 600 пацієнтів.

 Іноді II фазу розбивають на фази А і Б.

*Фаза II А*

 Являє собою пробні КВ («пілотні»), метою яких є демонстрація ефективності та оцінка короткострокової безпечності досліджуваного ЛЗ у суворо відібраної групи пацієнтів. Результати, отримані в цій фазі, дають змогу найбільш оптимально спланувати більш масштабні і вартісні дослідження.

*Фаза IIБ*

 Поглиблене вивчення фармакодинаміки препарату в залежності від використаних доз і режиму лікування, визначення ефективності та безпеки (безпечності) ЛЗ.

 При розробці раціональних доз і схем застосування досліджуваного препарату бажано встановити широту його терапевтичної дії, діапазон між мінімальною і максимальною безпечною терапевтичними дозами.

 Крім того, дослідження IIА і IIБ фази можуть включати пробне тестування методів визначення показників якості життя з метою оцінки їхньої достовірності, здатності враховувати змінні показники та чутливості до змін.

 Велике значення має підбір досліджуваних для проведення II фази досліджень. Оптимально пацієнти, які беруть участь у фазі II КВ, не повинні мати серйозних супутніх захворювань і повинні отримувати мінімум інших ЛЗ або взагалі не отримувати їх. У дослідження II фази можна включати як стаціонарних, так і амбулаторних хворих, які отримують лікування в поліклінічних відділеннях з розширеними можливостями або вдома.

**III фаза**

 III фаза досліджень – це розширені контрольовані КВ, головною метою яких є підтвердження ефективності та оцінка безпеки ЛЗ в умовах, максимально наближених до клінічної практики. Дослідження, що проводяться в III фазі, як правило, охоплюють велику кількість хворих (від декількох сотень до декількох тисяч) з різними супутніми захворюваннями. Досліджувані пацієнти повинні бути типовими для звичайної клінічної практики.

 Дослідження цієї фази дають змогу більш точно визначити показання і протипоказання для досліджуваного ЛЗ, спосіб застосування, дозування, вивчити взаємодію з іншими ЛЗ, вплив віку пацієнта та супутніх захворювань. У III фазі вивчають фармакокінетику і фармакодинаміку досліджуваних препаратів у дітей, пацієнтів з порушеннями функції печінки і нирок, жінок в період вагітності і лактації, а також у пацієнтів, які одночасно застосовують медикаменти, що впливають на всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення досліджуваного ЛЗ або вступили з ним у взаємодію. У процесі досліджень слід оцінити взаємодії досліджуваного ЛЗ з іншими препаратами, а також вплив прийому їжі на фармакокінетику ЛЗ, що застосовуються перорально.

 КВ у III фазі надають великі можливості для моніторингу безпеки ЛЗ, оскільки вони охоплюють відносно великі популяції з різними демографічними характеристиками, а також для виявлення лікарських взаємодій.

**IV фаза**

 Дослідження IV фази, так звані постмаркетингові дослідження, проводять після реєстрації препарату і надходження його на ринок.

 Основною метою подібних досліджень є визначення терапевтичної значимості ЛЗ і стратегії його подальшого застосування, порівняння отриманих результатів з даними про застосування аналогічних ЛЗ. Ці дослідження можуть слугувати також для вивчення віддалених ефектів, результатів тривалого застосування у різних груп пацієнтів, а також для отримання додаткової інформації про спектр і частоту побічних реакцій.

 Постмаркетингові дослідження, що проводяться з метою розширення показань, нових методів застосування, нових комбінацій, розглядаються як випробування нових ЛЗ.

 **4.2. Методи, що дають змогу уникнути систематичних помилок**

 Однією з проблем порівняльних КВ є нерівномірний розподіл додаткових факторів (стать, вік пацієнта, супутні захворювання, тощо) в групах лікування, що не дає можливості оцінити результати дослідження. Для того, щоб достовірно звести до мінімуму систематичну помилку та упередженість, при проведенні КВ використовують методи рандомізації та «сліпого» дослідження.

 **Рандомізація** – метод випадкового розподілу до груп лікування включених у випробування пацієнтів. Методи рандомізації варіюються від найпростіших (наприклад, використання таблиці випадкових чисел) до дуже складних (з використанням комп’ютерних програм). До більш складних методів належить «стратифікована рандомізація», коли в межах великих підгруп хворих, що відрізняються за будь-яким прогностично істотним показником (вік, наявність супутнього захворювання, особливості анамнезу), рандомізація проводиться окремо.

 **«Сліпий» метод** – метод, при якому одній або кільком сторонам (лікар, пацієнт), які беруть участь в КВ, невідомо, який з досліджуваних препаратів призначений досліджуваному. Простий «сліпий» метод характеризується тим, що або досліднику, або пацієнту, або особі, якій доручено оцінювати результати лікування, невідома інформація щодо досліджуваного ЛЗ, яким проведено лікування, до завершення оцінювання результатів КВ. Подвійно «сліпий» метод передбачає, що і досліднику, і пацієнту, і особі, яка оцінює результати лікування, невідома інформація щодо досліджуваного препарату, яким проведено лікування, до завершення оцінювання результатів дослідження.

**4.3. Основні вимоги до захисту досліджуваних**

 Клінічні випробування ЛЗ повинні проводитися відповідно до етичних принципів Гельсінської Декларації та чинного законодавства країни, в якій проводиться дослідження. В Україні етичні та правові аспекти КВ ЛЗ знайшли відображення в Законі України «Про лікарські засоби» (1996), Порядку та Типовому положенні.

 Відповідно до цих документів КВ може бути розпочато тільки після схвалення протоколу КВ і поправок до нього ЛЕК. Пацієнтам (здоровим добровольцям), що є потенційними учасниками випробування, повинна бути надана усна та письмова інформація про досліджуваний препарат (ЛЗ) і характер КВ. Всі пацієнти, що включаються в КВ, до початку випробування повинні підписати форму інформованої згоди (далі – ІЗ). При включенні в КВ неповнолітніх згоду необхідно отримувати у обох батьків. Моніторинг захисту прав досліджуваних здійснюють ЛЕК, що працюють при ЛПЗ, в яких проводяться дослідження.

 Захист досліджуваних забезпечується шляхом оцінки співвідношення ризик / користь як перед проведенням КВ, так і під час його проведення шляхом нагляду з боку Центру та ЛЕК.

Забезпечується особливий захист пацієнтів, які неспроможні дати ІЗ на участь у КВ. Такі пацієнти не включаються в дослідження, якщо його можна провести за участю осіб, які спроможні особисто надати ІЗ.

Пацієнти, які неспроможні дати ІЗ, включаються в КВ тільки тоді, коли є підстави очікувати, що застосування досліджуваного ЛЗ принесе безпосередню користь пацієнту і вона буде перевищувати ризик.

У разі коли до КВ залучаються пацієнти, які в силу свого клінічного стану неспроможні особисто дати інформовану згоду, необхідно отримати ІЗ у законного представника, а у разі його відсутності – у близьких родичів.

До початку КВ дослідник зобов’язаний інформувати пацієнта про цілі та завдання дослідження, процедури, з ним пов’язані, можливий ризик, очікуваний позитивний ефект, альтернативні способи лікування. Досліджуваному також повідомляють про добровільність його участі в КВ та про те, що він може вийти з дослідження в будь-який час без пояснення причин і без наслідків для якості його подальшого медичного обслуговування. Гарантується також конфіденційність всіх даних, пов’язаних з конкретним учасником дослідження. Дослідник має надати досліджуваному або його законному представнику достатню кількість часу для прийняття рішення про участь у випробуванні, а також вичерпно відповісти на всі питання щодо проведення дослідження. Під час отримання ІЗ на участь у дослідженні лікар повинен бути максимально коректним, щоб уникнути примусу, особливо якщо ймовірний учасник залежить від нього. Необхідно, щоб в усній або письмовій інформації про КВ не містилося висловлювань, які змушують досліджуваного (або його законного представника) відмовитися від своїх прав, передбачених законом, або звільняють дослідника від відповідальності за допущену недбалість. Рекомендується, щоб надані дані про КВ не містили спеціальних термінів та були зрозумілі пацієнтові (здоровому добровольцю) або його законному представнику.

До початку участі в КВ пацієнт і дослідник підписують та власноручно датують два примірники ІЗ, один з яких залишається досліджуваному, а інший передається досліднику.

Дослідження препаратів, що використовуються в критичних медичних ситуаціях та реанімаційній практиці, неможливі без участі в них пацієнтів, які самі не можуть підписати форму ІЗ. У таких випадках згоду на участь у випробуванні також може бути отримано від їхніх родичів або офіційно призначених опікунів. Якщо потенційний учасник хоча б частково здатний сприймати та аналізувати інформацію про майбутнє КВ, ІЗ повинна бути йому надана і він повинен сам на додаток до згоди свого законного представника підписати та датувати її форму.

Опис процедури інформування суб’єктів випробування та спосіб отримання від них письмової згоди, а також причини, за якими пацієнт може бути включений у випробування без письмової згоди, повинні бути детально описані в протоколі КВ.

Дослідник / медичний заклад повинен вести адекватні та точні первинні документи та записи щодо КВ, що включають усі відповідні дані спостережень кожного досліджуваного в МПВ.

Первинні дані мають бути зрозумілими, розбірливими, оригінальними, достовірними та повними. Зміни в первинних даних повинні прослідковуватись, вони не повинні приховувати початковий запис та бути такими, щоб у разі необхідності їх можна було пояснити (наприклад в разі аудиту випробування).

Досліджуваний (законний представник / близький родич) у разі порушення прав досліджуваного під час проведення КВ може звернутися до спонсора, Центру, ЛЕК, ЦОВВ або до суду в установленому законодавством порядку.

Інтереси досліджуваних (пацієнтів/ здорових добровольців) завжди переважають над інтересами науки і суспільства.

 Дослідник повинен проводити КВ відповідно до протоколу клінічного випробування. Дослідник може відхилитися від протоколу КВ без попереднього затвердження Центром лише у разі необхідності усунення небезпеки, що безпосередньо загрожує досліджуваним. Таке відхилення від протоколу КВ дослідник зобов’язаний задокументувати.

Опис допущеного відхилення, його причини та (у разі потреби) пропозиції щодо внесення поправок до протоколу КВ повинні бути надані спонсору, ЛЕК, регуляторному уповноваженому органу. Вимоги до дослідника та місця проведення КВ визначено у Порядку.

1. **Основні рекомендації**
	1. **Вступ**

Рекомендується, щоб зміст цих методичних рекомендацій розглядався в поєднанні з останніми актуальними документами, виданими визнаними товариствами в галузі урології, гінекології та дитячої урології.

Вплив будь-яких таких документів на зміст програм клінічних розробок може потребувати обговорення з регуляторними органами і повинні бути зазначені в досьє заявки.

**5.2. Підґрунтя**

Нетримання сечі (НС), поширене хронічне захворювання, уражає як чоловіків, так і жінок, однак частіше спостерігається у жінок. Поширеність збільшується з віком у обох статей у віковому діапазоні 65 років і старше.

Не загрожуючи життю, НС негативно впливає на психологічне благополуччя, соціальне функціонування та загальну якість життя людини. Поширеність значно підвищується з віком та способом життя, коливаючись приблизно від 10 до 60%, хоча не всі пацієнти потребують медичного лікування. Жінки найчастіше страждають від стресового або імперативного (ургентного) нетримання сечі. Чоловіки страждають головним чином від невідкладних позивів, в основному через непрохідність, і мають більшу частоту «сухих» симптомів (термінові позиви, частота без нетримання сечі), тоді як стресове нетримання сечі становить менше 10% і зазвичай пов’язане з операціями, що попередньо були проведені на передміхуровій залозі.

Хоча загальна поширеність НС та поширеність її різних форм різняться в залежності від статі, вважається, що відповідні причини різних форм НС у чоловіків і жінок часто схожі, що дає змогу застосовувати однакові методологічні принципи при виборі лікувальних методик. Однак є винятки, коли етіологія напряму залежить від статі (наприклад, імперативне НС, пов’язане з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ).

НС також буває у дітей. У дітей раннього віку поступовий розвиток сечостатевої системи представляє особливу ситуацію, що вимагає специфічних методичних підходів. Існують також значні відмінності в етіології, клінічній картині ознак і симптомів і відповідних результатах порівняно з популяцією дорослих. Тому НС у дітей розглядається в окремій частині рекомендацій.

1. **Визначення та діагностика**
	1. **Визначення**

Двома основними типами НС є стресове та імперативне. Термін змішаного НС означає супутню появу стресового та імперативного НС.

Міжнародне Товариство з питань нетримання сечі, ICS, опублікувало (2001) визначення на рівні симптомів для різних форм НС у дорослих, узагальнене нижче:

**6.1.1. Стресове нетримання сечі *(****Stress urinary incontinence****)***

Це мимовільне виділення сечі при зусиллі або напрузі, під час чхання чи кашлю.

**6.1.2. Ургентне (імперативне) нетримання сечі *(****Urge urinary incontinence****)***

Це мимовільне підтікання сечі під час гострого, нестерпного позиву на сечовипускання.

**6.1.3. Змішане нетримання сечі *(****Mixed urinary incontinence****)***

Це мимовільне витікання, пов'язане з позивами, а також із напругою, зусиллям, чханням або кашлем.

Інші відповідні симптоми та синдроми, що вказують на дисфункцію нижніх сечовивідних шляхів, які можуть або ні супроводжуватися виділенням сечі, визначаються таким чином:

**6.1.4. Симптоми** *(Symptoms)*

***Ніктурія*** *(Nocturia)* - це скарга на те, що людині доводиться прокидатися вночі один або кілька разів для сечовипускання.

***Ургентні (імперативні)*** позиви (*Urgency*) - це скарга на раптове непереборне бажання сечовипускання, яке важко стримувати.

**6.1.5. Синдроми** *(Syndromes)*

**Синдром гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) *– (****Overactive bladder syndrome (OAB))*

Невідкладний позив з або без нетримання сечі, зазвичай у поєднанні з частим сечовипусканнями та ніктурією. У чоловіків синдром ГАСМ часто асоціюється з доброякісною гіперплазією передміхурової залози.

**Синдром частих ургентних позивів** *(Urgency-frequency syndrome)* - це скарга на невідкладні позиви без мимовільного підтікання сечі. Це може бути частиною синдрому ГАСМ.

Слід зазначити, що термін «гіперактивність детрузора» *(“detrusor overactivity”)* досі використовується, як визначення на основі уродинаміки, яке описує певний тип дисфункції детрузора під час цистометрії наповнення. Гіперактивність детрузора може бути далі кваліфікована, як нейрогенна гіперактивність детрузора, спричинена відповідним неврологічним станом, або ідіопатична гіперактивність детрузора, якщо немає визначеної причини. Чи є гіперактивність детрузора внаслідок обструкції сечового міхура патофізіологічно такою ж, як ідіопатична або нейрогенна гіперактивність детрузора, невідомо.

**6.2. Діагностика**

Нетримання сечі може бути діагностовано на трьох різних рівнях:

• як симптом, озвучений пацієнтом;

• як ознака, яку спостерігає лікар за допомогою простих засобів верифікації симптомів;

• як умова, що визначається наявністю уродинамічних спостережень, пов'язаних із симптомами або ознаками.

Діагностичні критерії, які можна вважати достатніми для цілей клінічних досліджень під час розробки ЛЗ, можуть бути більш жорсткими, ніж ті, що застосовуються у звичайній клінічній практиці. Остаточний діагноз зазвичай не можна поставити лише на основі симптомів. Це особливо актуально для досліджень фази II, де слід продемонструвати доказ концепції досліджуваного ЛЗ (див. розділ 7.2).

**6.2.1. Стресове нетримання сечі** *(Stress incontinence)*

**Симптом**: мимовільне підтікання під час зусиль або напруги, або під час чхання та кашлю.

**Ознака**: дослідник спостерігає підтікання сечі з уретрального проходу одночасно з зусиллям, наприклад, кашель або напруга.

**Стан:** підтікання сечі під час підвищення тиску в черевній порожнині без супутнього підвищення тиску в детрузорі (це потребує одночасної реєстрації тиску в черевній порожнині та сечовому міхурі).

**6.2.2. Ургентне (імперативне) нетримання сечі** *(Urge incontinence)*

**Симптом:** мимовільне підтікання, що супроводжується або безпосередньо передує невідкладному позиву. Імперативне НС часто асоціюється з підвищеною частотою сечовипускання і епізодами невідкладних позивів без НС.

**Ознака:** немає прямої та достовірно помітної ознаки НС. Тести з прокладками можуть підтвердити підтікання, а щоденники документують епізоди нетримання сечі, термінові позиви, частоту сечовипускання та об’єм.

**Стан**: під час цистометрії наповнення спостерігаються мимовільні скорочення детрузора, пов’язані з позивами. Для цього необхідна одночасна реєстрація тиску в черевній порожнині та сечовому міхурі. Симптоми та ознаки ургентного нетримання часто з’являються у пацієнтів з нормальним наповненням при цистометрографії.

**6.2.3. Змішане нетримання сечі *(****Mixed urinary incontinence -* ***MUI)***

**Симптом:** мимовільне підтікання сечі, пов’язане з імперативними позивами, а також із напругою, зусиллям, чханням або кашлем (визначення ICS).

**Ознака**: спостерігаються ознаки як стресового, так і ургентного (імперативного)нетримання сечі (див. вище).

**Стан:** наявні обидві стани стресового та ургентного (імперативного) нетримання (див. вище).

**6.2.4. Синдром гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) – *(****Overactive Bladder Syndrome (OAB))*

**Симптом:** невідкладні позиви з імперативним НС або без нього, зазвичай у поєднанні з частим сечовипусканням та ніктурією.

**Ознака:** немає прямої та достовірно помітної ознаки. Тести з прокладками можуть підтвердити підтікання, а щоденники документують епізоди НС, термінові позиви, частоту сечовипускання та об’єм.

**Стан:** характеристики уродинамічного дослідження не показують однакових результатів серед осіб з однаковими скаргами. Таким чином, синдром ГАСМ з або без НС, на рівні умов не визначається.

**7. Дизайн дослідження та вибір кінцевих точок у дорослих**

**7.1. Дослідження уродинаміки**

Дослідження уродинаміки можуть бути корисними на кількох етапах розробки лікарського засобу для лікування імперативного, змішаного або стресового НС. Вивчення уродинаміки під час (I- II) фаз КВ можуть прояснити механізм дії досліджуваного продукту та можуть допомогти визначити цільову популяцію, яка, швидше за все, отримає користь від лікування. Можна також очікувати, що результати цих досліджень будуть корисними для вибору дози або діапазону доз, а також кінцевих точок для досліджень фази II та III.

Метою вивчення уродинаміки є відтворення симптомів пацієнта в контрольованих умовах. Тому рекомендовано уродинамічні дослідження застосовувати додатково до збору анамнезу та клінічного обстеження, а також до щоденників сечовипускання для підтвердження діагнозу стресового, імперативного або змішаного НС, де це можливо.

Дослідження уродинаміки також вважаються корисними, як допоміжні критерії в оцінці результату дослідження, наприклад, у випадках, коли пацієнти з клінічним покращенням можуть продемонструвати покращення уродинамічних параметрів. У пацієнтів без клінічної відповіді, дослідження уродинаміки можуть сприяти розумінню причин відсутності відповіді. Однак існують значні обмеження для цього типу дослідження: інтерпретація суб’єктивна, а дані уродинаміки погано відтворюються. До інтерпретації тестів і досягнення консенсусу мають бути залучені принаймні 2, а краще 3 кваліфіковані незалежні рецензенти. Дуже важливо, щоб під час виконання та інтерпретації досліджень уродинаміки застосовувалася стандартизація процедур тестування, рекомендованих ICS.

**7.2. Терапевтичні пошукові дослідження та дослідження визначення дози (фаза II)**

**7.2.1. Дизайн**

Рекомендується дизайн паралельних груп, включаючи одну групу плацебо (див. також 7.3.3 і 8.2). Тривалість досліджень фази II має бути достатньо довгою, щоб включати час для досягнення максимального ефекту: тривалість дослідження шість тижнів є мінімально прийнятним терміном для нових класів речовин. Для класів речовин із чітко встановленим терміном досягнення максимального ефекту може бути прийнятним коротший період дослідження не менше чотирьох тижнів, якщо це адекватно обґрунтовано. Для встановлення оптимальної дози слід вивчити кілька рівнів дозування.

**7.2.2. Відбір пацієнтів**

У дослідженнях II фази зазвичай рекомендований найвищий рівень діагностики («стан», див. розділ 6.2). Оскільки важко відокремити симптоми, пов’язані з передміхуровою залозою у чоловіків, від симптомів НС, не пов’язаних з непрохідністю, бажано, щоб чоловіків і жінок досліджували/аналізували окремо. Якщо окремі дослідження не проводяться для чоловіків і жінок, дослідження слід стратифікувати за статтю. Обидві гендерні підгрупи слід аналізувати окремо. Стресове та ургентне НС слід вивчати окремо.

Якщо препарат призначений для застосування у пацієнтів із синдромом частих позивів до сечовипускання, таких пацієнтів слід аналізувати окремо від пацієнтів із НС. У чоловіків може знадобитися дослідження «тиску–потоку», щоб виключити обструктивні причини.

**7.2.3. Вибір кінцевих точок**

Очікується, що первинною кінцевою точкою в терапевтичних пошукових дослідженнях (фаза ІІ) є параметр уродинаміки, який підходить для очікуваного стану, який буде досліджуватися (див. 7.2.3.1-3), оскільки важливо продемонструвати доказ концепції. Винятком є ГАСМ, який не визначено на рівні стану. Тут слід використовувати доречну клінічну кінцеву точку (див. розділ 7.3.4). Крім того, в якості вторинних кінцевих точок слід оцінювати симптоми та ознаки (наприклад, епізоди нетримання сечі, частоту сечовипускання, імперативні позиви до сечовипускання, об’єм сечовипускання тощо). Клінічні кінцеві точки слід обирати за аналогією з рекомендаціями для досліджень фази III (див. розділ 7.3.4.). Використання всіх кінцевих точок в усіх дослідженнях не передбачається. Вибір, який буде використано, може відрізнятися залежно від мети дослідження, але повинен бути науково обґрунтованим у кожному конкретному випадку.

Типи уродинамічних досліджень, що необхідно використовувати, відрізняються для різних форм НС та залежать від мети дослідження. Уродинамічні процедури та інтерпретація результатів повинні бути суворо стандартизовані відповідно до вимог ICS і застосовуватися всіма місцями-учасниками проведення дослідження. Слід вивчати вторинну фармакодинаміку відповідно до лікарської речовини.

У наступних розділах наведено низку прийнятних кінцевих точок уродинаміки які можна використовувати у дослідженнях фази II.

**7.2.3.1. Стресове нетримання сечі** *(Stress incontinence)*

Уретральний тиск у спокої надає основні дані про функцію закриття уретри. Проте, функція закриття – це результат складної взаємодії між уретрою та навколишніми тканинами під час підвищення напруги в черевній порожнині (стрес/зусилля). Ефект ЛЗ на функцію закриття уретри під час збільшення черевного тиску можна дослідити шляхом вимірювання тиску в точці витоку (при зусиллі). Зусилля означає підвищення тиску в черевній порожнині, необхідне для появи нетримання. Підвищення тиску може бути викликано серією нападів кашлю зростаючої інтенсивності (кашель, викликаний зусиллям) або пробою Вальсальви (Valsalva LPP (abdominal LPP)). Вимірювання тиску в животі можна виконувати вагінально, ректально або в сечовому міхурі. Появу витоку можна дослідити за допомогою відеоуродинамічного методу.

**7.2.3.2. Ургентне (імперативне) нетримання сечі** *(Urge incontinence)*

Цистометрія може дати інформацію про вплив чутливості сечового міхура під час наповнення та має на меті виявити аномальну активність детрузора, ємність сечового міхура та еластичність сечового міхура.

**7.2.3.3. Змішане нетримання сечі** *(Mixed incontinence)*

Уродинамічні дослідження пацієнтів з нетриманням сечі при стресі і імперативних позивах необхідно проводити, щоб продемонструвати вплив препарату на обидва компоненти.

**7.3. Підтверджуючі дослідження (III фаза)**

**7.3.1. Відбір пацієнтів**

Слід визначити та вказати діагностичний рівень, який використовується в якості критерію включення в дослідження. Діагноз на рівні ознак є прийнятним у великих багатоцентрових дослідженнях III фази. При ургентному нетриманні сечі необхідно, щоб симптоматичний ефект був попередньо продемонстрований у пацієнтів, як із скороченнями детрузора, так і без них під час цистометрії наповнення, оскільки ці пацієнти можуть мати різну етіологію симптомів.

Рекомендується в першу чергу включати пацієнтів із «чистим» стресовим або ургентним нетриманням сечі в дослідження стресового або ургентного нетримання сечі. З практичних міркувань, однак, часто необхідно включати пацієнтів зі змішаним нетриманням в обох видах досліджень. Важливо, щоб досліджуваний тип нетримання був основною скаргою пацієнта. Серйозність захворювання має бути чітко визначена за допомогою валідованих систем оцінювання і спонсори повинні гарантувати, що цільова популяція належним чином відображена в досліджуваній популяції. Бажано, щоб чоловіки та жінки досліджувалися/аналізувалися окремо. Якщо окремі дослідження не проводяться для чоловіків і жінок, дослідження слід стратифікувати за статтю. Обидві гендерні підгрупи слід аналізувати окремо.

ГАСМ у чоловіків нерідко асоціюється з доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Таких пацієнтів необхідно обстежувати в окремому дослідженні. ГАСМ необхідно лікувати оптимально фармакологічно (за допомогою антагоністів адренорецепторів альфа-1моно або в комбінації з інгібітором 5-альфа-редуктази) або хірургічним шляхом. Лікування ГАСМ має залишатися незмінним протягом періоду дослідження, якщо це можливо. З метою оцінки ефективності і безпеки ЛЗ у популяції літніх людей, пацієнти похилого віку (65–74, 75–84 та ≥85 років), повинні бути включені у достатній кількості до фази III КВ. Рандомізація має бути стратифікована за віковими групами.

**7.3.2. Засліплення та рандомізація**

Рандомізація та засліплення розподілу є важливими. Усі дослідження мають бути подвійно-сліпими, за винятком випадків, коли такий дизайн вважається неможливим. Прості сліпі дослідження, сліпі для оцінювачів або відкриті дослідження вважаються менш надійними, ніж подвійно-сліпі дослідження, особливо якщо судження про результати в першу чергу базується на оцінці дослідником клінічної відповіді. Якщо подвійно-сліпе дослідження неможливе, необхідно докласти всіх зусиль, щоб переконатися, що лікарі, які оцінюють клінічні результати, не знають про призначене лікування.

**7.3.3. Вибір порівняльної терапії**

Дослідження стресового НС *(Stress incontinence)* мають бути плацебо-контрольованими. Порівняння з немедикаментозними та нехірургічними методами лікування (наприклад, вправи для тазового дна, вагінальні пристрої) заохочуються, але можуть призвести до проблеми з дизайном дослідження. Порівняння зі схваленими медикаментозними методами лікування стресового НС може надати додаткову інформацію, але не є обов’язковим. Можливим підходом є дослідження в 3 групах, у якому порівнюють досліджуваний препарат з плацебо та активним препаратом порівняння (див. розділ 8.2).

Препарати, призначені для застосування при імперативному НС ***(****Urge urinary incontinence****)***, мають бути протестовані в плацебо-контрольованих дослідженнях, оскільки доступні препарати для лікування імперативного НС не завжди демонструють перевагу над плацебо. Для демонстрації вищої ефективності або безпеки можна додати групу порівняння, що включає найкраще доступне лікування.

**7.3.4. Вибір кінцевих точок**

Метою розробки нових препаратів для лікування НС має бути покращення або зникнення симптомів у пацієнта, отже, оцінка пацієнтом ефекту лікування має бути включена до первинної кінцевої точки у дослідженнях III фази. Зміни в кількісних показниках симптомів дозволяють кількісно визначити симптоми, але не можуть служити єдиною кінцевою точкою. Передбачені дві можливі стратегії дизайну дозволяють включити в аналіз оцінку пацієнта.

1. Єдина «об’єктивна» кінцева точка (наприклад, кількість епізодів нетримання сечі), яка аналізується за допомогою стандартних статистичних методів. Для подальшої оцінки клінічної значущості слід провести аналіз відповіді. Пацієнта, який відповів на лікування, можна визначити як пацієнта з клінічно значущою зміною[[1]](#footnote-1) у вищезазначеній первинній кінцевій точці. Використання таких результатів аналізу ефекту у пацієнтів з відповіддю далі характеризують як ефект, який відчувають пацієнти.

2. Дизайн із двома ко-первинними кінцевими точками. У такому дизайні одна з кінцевих точок має бути «об’єктивною» (наприклад, кількість епізодів нетримання сечі), а друга кінцева точка має бути тісно пов’язаною з ефектом, який відчуває пацієнт (наприклад, якість життя).

Композитна кінцева точка не рекомендується.

Вибір «об’єктивних» ко-первинних кінцевих точок може відрізнятися в різних дослідженнях і буде залежати від мети дослідження та критеріїв включення. Для стресового НС може бути використана частота епізодів НС (наприклад, щоденник сечовипускання, тест на зважування прокладки).

При ургентному НС рекомендовано використовувати частоту невідкладних позивів, частоту епізодів нетримання та/або кількість сечі, що підтікає (наприклад, тест на зважування прокладки) та/або частоту сечовипускання. Остання може бути обрана у пацієнтів з невідкладними потребами без нетримання *(urgency without incontinence)*. Інші кількісні змінні можуть надати підтверджуючі докази і повинні використовуватися як вторинні кінцеві точки.

При стресовому НС частка пацієнтів, які згодом перенесли операцію, може бути інформативною кінцевою точкою.

Якщо доступні значущі уродинамічні вимірювання, їх можна використовувати для підтвердження клінічних результатів.

Далі наведено можливі кінцеві точки, які можна використовувати в дослідженнях фази II і III. Не очікується, що всі кінцеві точки будуть використані в усіх дослідженнях. Вибір, який буде використано, може змінюватися в залежності від мети дослідження, але має бути ретельно обґрунтований у кожному конкретному випадку.

***Показники результатів, про які повідомляють пацієнти***

Загальний результат лікування, оцінений пацієнтом, слід фіксувати за простими шкалами, якими пацієнт легко користується. Можна використовувати опитувальники, засновані на симптомах, за умови їх валідації. Необхідно визначити клінічно значущі зміни, щоб зробити можливим аналіз результатів пацієнтів, які мали відповіді.

***Кількісні показники результатів***

Пропонується використовувати наступні показники результатів як кількісні кінцеві точки ефективності в дослідженнях, призначених для реєстрації препарату. Вимірювання можуть відрізнятися залежно від різних показань і повинні фіксуватися в щоденнику для оцінки ефективності лікування. Клінічна актуальність обраних методів повинна бути обґрунтована. Обрані кінцеві точки слід оцінювати як зміни порівняно з початковим рівнем і обґрунтувати як найбільш відповідні для демонстрації клінічно значущого ефекту досліджуваного препарату.

• час (частота) сечовипускань

• середній об’єм за одне сечовипускання

• виникнення нетримання

• кількість нічних сечовипускань

• поява епізодів невідкладних позивів без нетримання

• кількість використаних захисних прокладок.

• кількість сечі, що протекла в кожну захисну прокладку (див. нижче)

• час до клінічно значущого полегшення симптомів нетримання

• щоденник споживання рідини.

Інформація, зібрана за допомогою вищевказаних параметрів, дозволяє розрахувати кількісні дані та їх зміну під час лікування.

Щоденник, що включає лише запис подій (сечовипускання, підтікання, імперативні позиви та використання прокладок), як правило, слід і можна вести принаймні 3 дні. Щоденник, що включає вимірювання об’ємів і збільшення ваги прокладки, слід вести якомога довше, зазвичай протягом 48-72 годин, але ніколи не менше 24 годин.

Визначення ургентності досить розпливчасте і відкрите для тлумачень. Дослідникам рекомендується використовувати описові терміни для визначення ступеня ургентності (невідкладності), яку відчуває пацієнт під час кожного сечовипускання, використовуючи перевірені шкали.

Обставини, за яких ведеться щоденник, мають бути наближеними до повсякденного життя та мають бути схожими до та після втручання, щоб забезпечити осмислене порівняння.

***Дослідження зважування прокладок***

Зваживши захисні прокладки до та після використання, можна виміряти кількість сечі, що витекла в прокладку. Таким чином можна кількісно визначити витік сечі.

Дослідження зважування можна розділити на короткотривалі, які зазвичай проводяться в стандартизованих умовах, і довготривалі, що зазвичай виконуються пацієнтом вдома протягом 24-48 годин.

Відтворюваність досліджень покращується, якщо умови максимально стандартизовані (наприклад, наповнення сечового міхура в короткотривалих дослідженнях і активність в довготривалих). Для довготривалих досліджень відтворюваність збільшується в залежності з досліджуваним періодом.

***Інші об'єктивні кінцеві точки***

Інші об’єктивні кінцеві точки (такі як шкала сприйняття пацієнтом інтенсивності ургентності (невідкладності), шкала інтенсивності нетримання) також можливі, але відтак протокол КВ має містити наукове обґрунтування обраної кінцевої точки. Особливу увагу слід звернути на клінічне значення ефекту.

***Якість життя***

Специфічні та загальні інструменти для вимірювання якості життя, пов’язаної зі здоров’ям (ЯЖПЗ), можна використовувати для дослідження продуктів для лікування НС. Використовувані інструменти мають бути належним чином валідовані в цільовій популяції. Клінічно значуща зміна попередньо визначених параметрів якості життя має бути визначена та обґрунтована в протоколі дослідження. Дані ЯЖПЗ слід розглядати як продовження оцінки ефективності, що може надати значущу інформацію для лікаря, який призначає препарат, і для пацієнта. Однак дані ЯЖПЗ ніколи не можуть бути єдиною основою для тверджень про ефективність.

Ускладнення або погіршення симптомів або поява нових сечових симптомів також повинні бути зафіксовані та досліджені.

**7.3.5. Час оцінювання та тривалість дослідження**

Для забезпечення відповідної оцінки ефективності досліджуваного ЛЗ, очікується, що дослідження триватиме щонайменше 3 місяці. Оцінку первинної кінцевої точки слід проводити в кінці періоду дослідження, коли можна очікувати, що повний ефект лікування буде очевидним. Щодо забезпечення адекватної бази даних безпеки, необхідно подальше спостереження, щоб загальна тривалість дослідження становила щонайменше 12 місяців; для цього може бути застосований відкритий дизайн, при відповідному обґрунтуванні. Для оцінки збереження ефективності, таке КВ може мати дизайн з періодом відміни рандомізації в самому кінці періоду дослідження.

**7.3.6. Оцінка безпеки**

Для НС як хронічного розладу необхідні дані про безпеку, принаймні за 12 місяців, і має бути встановлена довгострокова безпека нових терапевтичних втручань. Загальний клінічний досвід, як правило, повинен включати дані про велику та репрезентативну групу пацієнтів відповідно до рекомендацій щодо впливу на популяцію (ICH E1A). Залежно від конкретних фармакокінетичних характеристик слід також реєструвати клінічно важливі потенційні лікарські взаємодії.

Оскільки препарати для лікування НС часто будуть використовувати люди похилого віку, слід докласти зусиль, щоб залучити до КВ достатню кількість осіб віком від 75 років, зокрема, з причин безпеки. Особливо слід вивчити антихолінергічні, седативні та ортостатичні ефекти та вплив на опорно-руховий апарат у літніх пацієнтів.

На додаток до стандартного моніторингу побічних ефектів (відповідно до принципів GCP), важливо спостерігати за пацієнтами щодо збільшення залишкової сечі та інфекцій сечовивідних шляхів, оскільки препарати, призначені для використання при НС можуть впливати на спорожнення сечового міхура. Залежно від механізму дії досліджуваного лікування, особливу увагу, можливо, доведеться приділити довгостроковому впливу на різні системи органів. Слід розглянути можливість моніторингу раку передміхурової залози, якщо досліджуються гормонально активні речовини.

Кількість пацієнтів, які будуть досліджуватися, залежать від профілю безпеки кожного препарату та очікуваного стану.

**8. Аналіз**

**8.1. Загальні підходи до аналізу**

До первинного аналізу слід включити ITT-популяцію. У всіх дослідженнях повинно принаймні бути порівняння між первинним аналізом та аналізом усіх рандомізованих пацієнтів, у яких невизначені або відсутні результати вважаються невдалими, оскільки очікується, що певна кількість пацієнтів випаде з досліджень через недостатню ефективність. Слід докласти зусиль, щоб оцінити дотримання режиму лікування, а причини недотримання мають бути задокументовані.

Для кожного КВ необхідно визначити клінічно значущу межу (мінімальна клінічно значуща різниця) для запропонованої первинної кінцевої точки. Аналіз пацієнтів, хто відповів на лікування, слід проводити як вторинний аналіз, якщо використовується єдина «об’єктивна» кінцева точка (див. 7.3.4). Кількість або відсоток тих, хто відповів, є мірою клінічної значущості ефекту.

**8.2. Тип дослідження**

В якісно організованих рандомізованих КВ рекомендується дослідження переваги над плацебо. Існує сильний поведінковий компонент нетримання сечі, і участь в КВ сама по собі може допомогти пацієнтам краще усвідомити свої звички щодо сечовипускання та потенційні фактори ризику, що робить дослідження НС чутливими до ефекту плацебо. Відсутність плацебо-контрольної групи навіть у активно контрольованих випробуваннях у пацієнтів з НС потребує дуже серйозного обґрунтування та повинна бути заздалегідь обговорена з регуляторним органом.

Рекомендується, щоб плацебо-контрольовані КВ включали третю групу дослідження, рандомізовану для дослідження активного препарату порівняння. Можна використовувати різницю між препаратом порівняння та плацебо, щоб допомогти оцінити клінічну значущість різниці між досліджуваним препаратом і плацебо. Наприклад, якщо досліджувана речовина показала кращі результати, ніж препарат порівняння, простіше припустити, що досліджувана речовина забезпечує клінічно значущу користь. Якщо препарат порівняння не продемонстрував статистичну значущість порівняно з плацебо або не спрацював, як очікувалося з минулого досвіду, результати, отримані з досліджуваним препаратом у порівнянні з плацебо, повинні бути окремими.

Включення активного компаратора також може допомогти зробити висновок, коли досліджувана речовина не демонструє переваги над плацебо (тобто невдале дослідження), оскільки це надає інформацію про чутливість аналізу.

Дизайн випробувань не меншої ефективності може бути прийнятним лише за наявності відповідних доказів ефекту певного розміру та наявності аналізу достатньої чутливості для контрольного лікування, щоб запропонований показник не меншої ефективності міг би бути підтриманим. До моменту, поки не буде доступне лікування принаймні однієї з форм НС, дослідження не меншої ефективності для регуляторних цілей не рекомендуються. Навіть якби існувало затверджене регулятором лікування, все одно необхідно було б вирішити питання чутливості аналізу. Виняток може бути застосований, коли вважається етично неможливим включити пацієнтів до групи плацебо. У таких випадках перед початком дослідження необхідно отримати консультацію регуляторного органу.

1. **Продукти тканинної інженерії для лікування стресового** **НС**

**9.1. Підґрунтя**

Існує постійний інтерес до розробки продуктів тканинної інженерії для лікування НС. У той час як повідомляється, що слінгове хірургічне втручання[[2]](#footnote-2) та задньолобкова кольпоперінеопластика є успішними в вирішенні проблеми НС у 80% пацієнтів через 1 рік. Це може бути складним для пацієнта та мати як ранні, так і пізні ускладнення. Рівень успіху використання ін’єкційних наповнювачів для стиснення уретри в різних відділах є значно нижчим, і для цього виду лікування відсутні дослідження з дотриманням принципів GCP.

Інші доступні варіанти лікування НС – це нехірургічні та немедикаментозні варіанти (наприклад, різні пристрої та тренування м’язів тазового дна), але їх ефект досить обмежений і не має тривалої стійкості.

Різні продукти, отримані з аутологічних клітин скелетних м’язів, наразі досліджувалися з метою лікування стресового НС, але і інші типи тканин, клітинних продуктів, аутологічних або гомологічних, можуть бути розроблені для лікування НС в майбутньому.

Залежно від індивідуальних особливостей клітинні лікарські препарати можуть мати різні клінічні ефекти. Таким чином, усі відповідні клінічні ефекти слід враховувати під час клінічної розробки, а також слід враховувати існуючі дозволені методи лікування та стандартне лікування. Якщо ефект об’єму є однією з цілей, його слід відокремити від регенерації м’язової тканини та дотримуватись обох цих ефектів.

**9.2. Пошукові дослідження та дослідження з визначення дози (Фаза II)**

Необхідно провести відповідне дослідження для визначення дози. Розмір індивідуальної дози, а також інтервали між дозами, у разі багаторазових добових доз, а також спосіб і місце введення є факторами, які впливають і потребують уточнення.

Необхідно продемонструвати перевагу досліджуваного продукту над найкращим підтримуючим лікуванням/плацебо. В випадку, якщо немає загально схваленої та загально прийнятої терапії для досліджуваного стану, стандартом лікування має бути компаратор.

**9.2.1. Дослідження уродинаміки**

Для розробки продукту тканинної інженерії уродинамічні дослідження фази II (див. розділ 7) слід доповнювати структуральними дослідженнями. Структуральні дослідження можуть сприяти розумінню відповіді на лікування та сприяти подальшому розвитку технології, зокрема:

- дослідження об'єму рабдосфінктера

- дослідження потовщення рабдосфінктера

- дослідження скоротливості рабдосфінктера

- дослідження інтеграція новоутвореної тканини в навколишній м’язовій тканині

**Тривалість дослідження**

Очікується, що для препаратів тканинної інженерії при стресовому НС необхідна тривалість дослідження щонайменше 6 місяців у КВ фази II.

Залежно від типу препаратів тканинної інженерії, тривалість дослідження може бути продовжена до 12 місяців. Альтернативні варіанти тривалості досліджень можуть бути виправданими.

**9.3. Підтверджуючі дослідження (III фаза)**

**9.3.1. Відбір пацієнтів**

Пацієнтів слід класифікувати за відповідними базовими характеристиками (наприклад, основний діагноз і попереднє лікування, хірургічне втручання або променева терапія). Слід виключити пацієнтів із клінічно значущими стриктурами уретри.

**9.3.2. Тривалість дослідження**

При розробці терапії для стресового НС з використанням препаратів тканинної інженерії, мінімальна тривалість КВ фази III має становити 1 рік з обов’язковим спостереженням протягом 2 років, з акцентом на аспектах безпеки. Інша тривалість дослідження ефективності може бути можлива, якщо це відповідним чином обґрунтовано.

**9.3.3. Тип дослідження**

Для терапії стресового НС з використанням препаратів тканинної інженерії слід продемонструвати перевагу над нехірургічними стандартами лікування. Визнається, що подвійно-сліпі або плацебо-контрольовані дослідження можуть бути неможливими. Якщо неможливо провести сліпе дослідження, слід запровадити незалежну оцінку, яка підтримує об’єктивність даних.

**9.3.4. Кінцеві точки**

Для підтверджуючих КВ продуктів тканинної інженерії слід застосовувати ті самі кінцеві точки ефективності, що й для інших ЛЗ, розроблених для лікування НС.

На додаток до цього, структурні кінцеві точки слід розглядати як ко-первинні кінцеві точки або як основні вторинні. Для показань з приводу стресового НС у такі дослідження слід включати лише пацієнтів з справжнім стресовим нетриманням. Вибір пацієнтів і кінцеві точки дослідження повинні бути відповідними, щоб продемонструвати ефективність за вказаним показанням.

**9.4. Наукові консультації**

Рекомендується отримувати наукову консультацію в кожному конкретному випадку, особливо щодо вибору компаратора та типу аналізу.

1. **Нетримання сечі у дітей**

Найбільш поширеними формами НС у дітей є моносимптомний нічний енурез (НЕ) та гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ). Стресове НС майже ніколи не спостерігається у дітей, за винятком дітей з муковісцидозом.

**10.1. Моносимптомний нічний енурез**

Моносимптомний нічний енурез (НЕ) означає нічне НС без будь-яких інших симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) і без попередньої історії дисфункції сечового міхура. Діти з енурезом разом із будь-якими супутніми СНСШ страждають від не-моносимптомного НЕ, що не охоплюються даними рекомендаціями. Лікування першої лінії у дітей з моносимптомним НЕ - це заспокоєння, інформація, поведінкова терапія та енурезний будильник.

**10.1.1. Клінічні випробування нового лікарського засобу для лікування моносимптомного НЕ**

До дослідження нового ЛЗ слід залучати лише дітей з частими симптомами моносимптомного НЕ, які впливають на якість життя дитини та які не реагують на немедикаментозне лікування.

Дітям, які беруть участь у КВ нового ЛЗ фази II-III, призначеного для лікування моносимптомного НE, слід поставити діагноз моносимптомного НE шляхом стандартної клінічної оцінки анамнезу та фізикального обстеження, аналізу сечі та заповнення щоденника з записом частоти нічного НС. Крім того, інформація про об’єми сечовипускання має бути зібрана на початковому етапі. Діагностичні дослідження, такі як УЗД, уродинамічні дослідження та аналізи крові, як правило, не доцільні у здорової дитини з моносимптомним НЕ.

**10.1.2. Цілі дослідження та показники клінічних результатів**

Основною метою розробки нових препаратів для моносимптомного НЕ у дітей має бути досягнення покращення під час терапії або одужання – тобто «сухість» після завершеної терапії. Епізоди нічного НС на основі щоденникових записів вважаються адекватними показниками первинного результату в дослідженнях II-III фази дітей з моносимптомним НЕ. Повідомлений пацієнтом результат слід задокументувати за допомогою щоденника для запису випадків нічного нетримання сечі, що заповнюється батьками. Використання будильників енурезу має бути задокументовано.

Епізоди нічного НС, які базуються на записах у щоденнику, вважаються адекватними первинними показниками результатів у дослідженнях II-III фази дітей з моносимптомним НЕ.

Інші показники клінічних результатів також повинні включати вплив лікування на якість життя дітей та їхніх сімей. Для цього слід використовувати валідовані прилади.

**10.1.3. Критерії включення/виключення**

Діагноз моносимптомний НE слід визначати відповідно до критеріїв Міжнародного товариства з питань дитячого нетримання сечі (ICCS), і на момент включення пацієнтам має бути не менше 6 років. Пацієнтів з моносимптомним НЕ слід включати лише тоді, коли заспокоєння, інформування, поведінкова терапія та будильники енурезу не зменшили симптоми. Пацієнтів бажано відбирати в центрах первинної медичної допомоги і для включення частота епізодів нічного НС має становити принаймні 3 епізоди на тиждень протягом 4-тижневого періоду. Пацієнти з симптоматичними інфекціями сечовивідних шляхів мають бути виключені з дослідження.

**10.1.4. Дизайн дослідження**

Нові препарати, які будуть досліджуватися для лікування моносимптомного НE, слід порівнювати з плацебо. Оскільки моносимптомний НE часто минає самостійно, тривалість прийому досліджуваного препарату для забезпечення ефективності та безпеки має становити приблизно 8–12 тижнів.

Залежно від досліджуваного продукту, дослідження нового препарату для лікування моносимптомного НE за потреби можна проводити. Враховуючи, що моносимптомний НE є доброякісним станом, який зазвичай проходить самостійно, дуже важливо, щоб було доведено, що новий препарат є безпечним.

**10.2. Синдром гіперактивного сечового міхура**

ICCS використовує термін «гіперактивний сечовий міхур» (ГАСМ) для клінічного стану імперативного НС та визначає ГАСМ як синдром, що впливає на фазу наповнення сечового міхура, що характеризується симптомами невідкладних позивів з нетриманням або без нього. Діти з ГАСМ зазвичай мають гіперактивність детрузора при цистометричному обстеженні. Таким чином, ГАСМ у дітей відрізняється від ГАСМ у дорослих (див. 6.2.4). Нижче коротко викладено деякі аспекти фази II-III клінічної розробки ЛЗ для лікування НС у дітей з ГАСМ.

**10.2.1. Етіологія та діагностика**

У дітей етіологія ГАСМ часто невідома, і в такому випадку стан називають «ідіопатичним ГАСМ». При наявній неврологічній патології, найчастіше зустрічаються дефекти нервової трубки, цей стан відноситься до «нейрогенного ГАСМ» і пов’язаний із нейрогенною гіперактивністю детрузора (НГАД). Потенційні наслідки НГАД є більш серйозними та впливають на верхні сечовивідні шляхи: міхурово-сечовідний рефлюкс, гідронефроз, рецидивуючий пієлонефрит і можливе ураження нирок. Симптоми з боку нижніх сечовивідних шляхів (симптоми імперативного позиву) менш поширені.

У дітей з ідіопатичним ГАСМ основною проблемою зазвичай є НС, яке, окрім того, що це є неприємним, ще є серйозною причиною соціального збентеження. Нормальний розвиток контролю сечового міхура коливається у дітей, і неможливо діагностувати ідіопатичний ГАСМ у віці до 5 років.

Терапія першої лінії лікування ідіопатичного ГАСМ у дітей є уропсихотерапія, що включає інформацію та поради щодо поведінки. Якщо уропсихотерапія сама по собі не забезпечує адекватного контролю симптомів, можна розглянути медикаментозну терапію.

Відповідно до ICCS, діагностика ідіопатичного ГАСМ у дітей базується на симптомах і складається зі збору анамнезу, фізикального обстеження та заповнення щоденника сечовипускання. Урофлоуметрія і ультразвукове дослідження верхніх і нижніх сечових шляхів не є необхідними для діагностики, але можуть бути використані для виключення анатомічних змін.

Діагноз НГАДґрунтується на документації основного неврологічного стану та підтверджується демонстрацією гіперактивності детрузора з оцінкою уродинаміки.

 **10.2.2. Відбір пацієнтів**

Ідіопатичний ГАСМ і НГАД слід вивчати в окремих дослідженнях.

Діагноз ідіопатичного ГАСМ слід визначати на рівні симптомів. Не має необхідності в уродинамічних дослідженнях для включення дітей з ГАСМ у КВ II або III фази. Дітей з ідіопатичним ГАСМ слід включати в дослідження приблизно у віці від 5 років, коли діагноз може бути достовірно встановлений. Хоча імперативні позиви часто є помітним симптомом при ідіопатичному ГАСМ, нетримання має бути критерієм включення в КВ за участю дітей молодшого віку (<11 років), оскільки вони часто не можуть вказати різні відчуття, пов’язані з функцією сечового міхура (наприклад, відчуття невідкладності, наповнення). Нетримання також може бути єдиним симптомом, який спостерігають батьки.

Пацієнтів з ідіопатичним ГАСМ слід включати лише після успішного лікування закрепу та у разі, коли інша терапія, яка включала інформування та поведінкову терапію, не полегшила симптоми. У дітей з НГАД гіперактивність детрузора, що підтверджується уродинамічною оцінкою, необхідно встановити вихідний стан як критерій включення. Оскільки існує клінічна потреба в ранньому лікуванні дітей з НГАД, таких пацієнтів слід включати з 6-місячного віку.

Пацієнти з симптоматичними інфекціями сечовивідних шляхів повинні бути виключені з досліджень. Слід прагнути до репрезентативного розподілу підгруп за віком та/або вагою.

**10.2.3. Цілі дослідження та показники клінічних результатів**

Основною метою розробки нових препаратів для лікування ідіопатичного ГАСМ у дітей має бути досягнення покращення під час терапії або одужання після завершення терапії. Повідомлений результат пацієнта має бути первинною кінцевою точкою та має бути задокументований у щоденнику записів подій (сечовипускання та епізодів нетримання), який батьки повинні заповнювати протягом цілого тижня.

Вимірювання об’єму випорожнень слід проводити щонайменше протягом 24–48 годин.

Наступні об’єктивні результати вважаються адекватними у дослідженнях фази II-III дітей з ідіопатичним ГАСМ і базуються на щоденниках і вимірюваннях:

Зміна базових показників

• середній об’єм сечовипускання за один раз (запропонований початковий показник)

• максимальний об’єм сечі за одне сечовипускання

• середня кількість епізодів денного НС/24 год

• середня кількості епізодів нічного НС/24 год

• кількість сухих (без НС) днів/7 днів

• середня кількість денних сечовипускань/24 год

• середня кількості епізодів невідкладності за 24 год

• наявність або відсутність залишкової сечі після сечовипускання.

Крім того, дослідження повинні включати валідовані опитувальники щодо якості життя, як вторинні результати вимірювань, такі як Опитувальник впливу НС або індекс симптомів НС – педіатричний.

У дітей з НГАД метою лікування має бути підтримка низького тиску в сечовому міхурі, що визначається цистометрією. Вважаються адекватними у КВ II-III фази наступні об’єктивні оцінки результатів:

Зміна базових показників

• максимальна цистометрична ємності (*maximum cystometric capacity -* *MCC*) при підтіканні або при максимальній (135%) ємності сечового міхура, пов’язаної з віком (запропонований показник первинного результату)

• еластичність сечового міхура

• об’єм сечового міхура при перших надмірно активних скороченнях детрузора (>15 см H2O)

• кількість неінгібованих скорочень детрузора (> 15 см H2O) до появи витоку або до максимальної (135%) вікової ємності сечового міхура

• ранковий об'єм з катетеризацією

• денний об’єм з катетеризації, що відповідає функціональній ємності сечового міхура (на момент початку витоку за допомогою сигналізації щодо зволоження)

• наявність або відсутність залишкової сечі після сечовипускання

• дослідження дітей із НГАД також повинні включати валідовані опитувальники якості життя, як вторинні результати вимірювань.

* + 1. **Дизайн дослідження**

Дослідження у дітей з ідіопатичним ГАСМ мають проводитися під контролем плацебо і не повинні включати будь-яке інше фармакологічне лікування.

У дітей з НГАД рекомендуються плацебо-контрольовані дослідження, які не включають жодного іншого фармакологічного лікування, але з регулярною чистою переривчастою катетеризацією як стандартом лікування в обох групах.

Дослідження в одній групі з базовим рівнем контролю та чітко визначеними цистометричними кінцевими точками може бути прийнятним, особливо у немовлят/дітей молодшого віку з НГАД, де передбачається складність набору пацієнтів. Таке дослідження повинно мати достатню потужність, щоб продемонструвати клінічно значущу зміну ефективності первинної кінцевої точки. У разі обрання такого дизайну пропонується для аналізу даних залучати принаймні двох незалежних кваліфікованих оцінювачів.

КВ застосування нового ЛЗ як додаткової терапії у педіатричних пацієнтів з ГАСМ або НГАД має бути плацебо-контрольованим, і обидві групи повинні отримувати рутинну уротерапію плюс фармакологічне стандартне лікування, за умови, що досліджуваний препарат чітко сумісний із фармакологічним стандартним лікуванням.

**10.3. Вибір дози та дослідження ефективності**

Зазвичай необхідні дослідження з визначення дози в педіатричній популяції. Якщо для дорослих встановлено діапазон доз, розумною відправною точкою може бути отримання такої ж дози, як і для дорослих. Вибір дози (діапазону) може ґрунтуватися на прогнозах моделей, складених на основі спостережуваних даних ФК та ФД у дітей старшого віку/дорослих у поєднанні з відомим впливом розміру тіла та зрілості організму. Моделі також можна використовувати для оптимізації інших функцій дизайну, наприклад, часові точки для вибірки або кількість суб’єктів у різних стратах. Оскільки частий забір зразків у педіатричних пацієнтів не можливий з етичних і практичних міркувань, популяційне моделювання є кращим засобом аналізу даних. Для встановлення остаточного режиму дозування у дітей потрібні дослідження ефективності та безпеки, що вимірюють необхідні клінічні кінцеві точки. Тривалість досліджень фази II з визначення дози має бути достатньо довгою, щоб включати час для досягнення максимального ефекту, тривалість дослідження шість тижнів вважається мінімально прийнятною.

Щоб забезпечити відповідну оцінку ефективності досліджуваного препарату у дітей, очікується, що тривалість дослідження фази III повинна становити 3 місяці для ідіопатичного ГАСМ, а також для НГАД. Оцінку первинної кінцевої точки слід проводити, коли можна очікувати, що повний ефект лікування буде очевидним навіть в кінці 3 місячного терміну дослідження.

**10.4. Безпека**

Оскільки лікування ГАСМ і НГАД може тривати протягом тривалого часу, спостереження за дітьми має продовжуватися протягом 12 місяців, щоб продемонструвати довгострокову безпеку. Після перших 3 місяців дослідження продовження частини дослідження може відбуватися, як відкрите дослідження, якщо можна надати відповідне обґрунтування.

Оцінка безпеки нового досліджуваного препарату для лікування ГАСМ та НГАД у дітей буде залежати від профілю безпеки у дорослих. Особливу увагу, як правило, слід приділяти впливу на затримку сечі, а також на ріст і розвиток.

1. **Пацієнти похилого віку**

Пацієнти похилого віку обговорюються в розділах 5.2, 7.3.1 і 7.3.6

***Література***

1. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence. CPMP/EWP/18/01/Rev. 1
2. Наказ МОЗ України № 1169 від 26 вересня 2017 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика 42-7.0:2008» URL: https://dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukra-ni-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya.
3. Наказ МОЗ України № 690 від 23 вересня 2009 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» URL: <https://dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukra-ni-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya/>.
4. В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова, Т. Єфімцева, Л. Ковтун та інші. Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 1169 від 26.09.2017). Київ – 2017. – 92с.
5. Мальцев В.І., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. Клинические испытания лекарств, 2-ое изд., перераб. и доп. - Киев: издательско-производственное предприятие «Морион», 2006.
6. В.Т. Чумак, А.Н. Морозов, Т.К. Ефимцева, В.В. Николаева, Е.Н. Руднева, А.А. Михеев, В.А. Жмуро, П.Н. Бабич, И.А. Борзенко, О. Голубева, С.С. Распутняк и др. ICHGCP об исследователе. Комментарии специалистов.Киев: издательско-производственное предприятие «Морион», 2008 – 184с.
7. Наказ МОЗ України № 944 від 14 грудня 2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» URL: <https://dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukra-ni-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya/>.
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42–7.10:2022 «Стратегії виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів», затверджена наказом МОЗ України від 21.01.2022 року за № 143
9. Клінічні дослідження. Терміни та визначення. Довідник. – Харків: Золоті сторінки, 2016 – 340с. За заг. редакцією В.М. Коваленка, І.А. Зупанця.
10. Григоренко А. П., Горбатюк-Шиманська О.Г., Кучерук В. М., Польовий О. А. Гормональні зміни у жінок пізнього репродуктивного віку, перименопаузи та постменопаузи на тлі урогенітальних порушень. Буковинський медичний вісник. 2014. Т. 18, № 3. С. 53-56. URL: <http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2014_18_3_16>.
11. Горовий В. І. Гіперактивний сечовий міхур у жінок. Медичні аспекти здоров’я жінки. 2016. № 1. С. 27-42.
12. Горовий В.І., В. П. Головенко, О. О. Процепко [та ін.]. Стресове нетримання сечі у жінок — Вінниця : РВВ ВАТ «Віноблдрукарня», 2003. — 292 c.
13. Бойко М.І., Білобривка Р.І., Кришталь Є.В., Нікітін О.Д. та ін. Сексологія та сексопатологія: за заг. ред. Бойко М.І. – Вінниця: Нова Книга, 2022. – 384с.
14. «УРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ – 2017»: Матеріали ювілейної науково-практичної конференції / Під ред. В.М.Лісового, І.М.Антоняна та ін. – Харків, 2017. – С. 292 - 303.
15. Gormley E. A., Lightner D. J., Burgio K. L. et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. 2014.
16. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2013; Vol. 20, № 9: 888-902.
17. Sand P. K., Goldberg R. P., Dmochowski R. R. et al. The impact of the overactive bladder syndrome on sexual function: a preliminary report from the Multicenter Assessment of Transdermal Therapy in Overactive Bladder with Oxybutynin trial. Am J Obstet Gynecol. 2006; 195: 1730-1735.
18. Afraa T.A., Mahfouz A., Campeau L. et al. (2012) Normal lower urinary tract assessment in women: I. Uroflowmetry and post-void residual, pad tests, and bladder diaries. Int. Urogynecol. J., 23(6): 681–5. doi: 10.1007/s00192-011-1568-z.
19. Buchsbaum G.M., Albushies D.T., Guzick D.S. et al. (2004) Utility of urine reagent strip in screening women with incontinence for urinary tract infection. Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct., 15 (6): 391–3; discussion 393. doi: 10.1007/s00192-004-1192-2.
20. Burgio K.L., Locher J.L., Goode P.S. et al. (1998) Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. JAMA, 280 (23): 1995–2000. doi: 10.1001/jama.280.23.1995.
21. Clement K.D., Lapitan M.C., Omar M.I. et al. (2013) Urodynamic studies for management of urinary incontinence in children and adults. Cochrane Database Syst. Rev., (10): CD003195. doi: 10.1002/14651858.
22. Dokmeci F., Seval M., Gok H. (2010) Comparison of ambulatory versus conventional urodynamics in females with urinary incontinence. Neurourol. Urodyn., 29(4): 518–21. doi: 10.1002/nau.20821.
23. Ertberg P., Voller L.A., Lose G. (2003) A comparison of three methods to evaluate maximum bladder capacity: cystometry, uroflowmetry and a 24-h voiding diary in women with urinary incontinence. PMID: 12716323.
24. Harding C.K., Lapitan M.C., Arlandis S. et al. (2021) Non-neurogenic Female LUTS. uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts/#3.
25. Khullar V., Abrams P., Cardozo L. et al. (2017) Committee 7 Imaging, neurophysiological testing and other tasts, In: Inconcience, 6th Edn., Bristol, UK. <http://www.ics.org/publications/ici_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf>.
26. Krhut J., Zachoval R., Smith P.P. et al. (2014) Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence. Neurourol. Urodyn., 33 (5): 507–10. doi: 10.1002/nau.22436.
27. Robinson D., Staskin D., Laterza M.N. et al. (2012) Defining female voiding dysfunction: ICI-RS 2011. Neurourol. Urodyn., 31(3): 313-6. doi: 10.1002/nau.22213.
28. Rosier P., Schaefer W., Lose G. et al. (2017) International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. Neurourol. Urodyn., 36(5): 1243–1260. doi: 10.1002/nau.231240.
29. U.S. Department of Health and Human Services, F.D.A. (2009) Guidelince for Industry-Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>. ([www.umj.com.ua/uk/novyna-214013-netrimannya-sechi-u-zhinok-diagnostichna-taktika](http://www.umj.com.ua/uk/novyna-214013-netrimannya-sechi-u-zhinok-diagnostichna-taktika)).
30. Clinical manual of incontinence in women / Abrams P., Artibani W., Cardozo L., Khoury S., Wein A. – Health Publications Ltd., 2005.
31. Neurogenic Lower Urinary tract Dysfunctional Schroder P. Abrams, K.-E. Andersson, C.R. Chapple. Guidelines of European Urology Association. – 2009. 53 p.
32. Minimally invasive treatment for female stress urinary incontinence Moore R.D., Serels S.R., Davila G.W. Surg. Technol. Int. – 2009. – N 18. – P. 157–173.
33. Good urodynamic practice: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies Schafer W., Abrams P., Liao L. et al. Neurourol. Urodyn. – 2002. – V. 21. – P. 261–274.
1. Різниця, яка використовується для цього аналізу (мінімально важлива клінічна різниця (MICD)) повинна бути обґрунтована з використанням наукових даних, отриманих з різних джерел, а не з самого дослідження. [↑](#footnote-ref-1)
2. Слінгові операції допомагають усунути НС за допомогою спеціальної синтетичної петлі (слінга), яка проводиться під сечовипускаючим каналом, і підтримує уретру, як гамак. [↑](#footnote-ref-2)