

Додаток 29  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ХУМАЛОГ® МІКС 25, СУСПЕНЗІЯ ДЛЯ ПІДШКІРНОГО ВВЕДЕННЯ, 100 МО/МЛ UA/8352/01/01 ВІД 06.07.2018
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Загальні глюкодинамічні ефекти інсуліну лізпро не відрізнялися від ефектів людського інсуліну після підшкірного введення щурам, собакам, кроликам і свиням. Виявлено зниження рівня глюкози на 50% після введення підшкірних доз у різних видів тварин. Інсулін лізпро є біологічно еквівалентний інсуліну в кількох дослідженнях <i>in vitro</i> , включаючи зв'язування з рецепторами інсуліну в культивованих лімфоцитах, плаценті і печінці людини, а також транспорт глюкози в адипоцитах. Інсулін аспартат В10 показав приблизно в 4-5 разів вищу спорідненість до рецептора IGF-1. В аналізах росту клітин з використанням клітин гладкої мускулатури людини та епітеліальних клітин молочної залози людини і використання включення [3Н] тимідину або збільшення кількості клітин як показника росту клітин, інсулін лізпро був еквіпотенційним до людського інсуліну. Інсулін AspВ10 був приблизно в 3 рази ефективнішим, ніж людський інсулін та інсулін лізпро в епітеліальних клітинах молочної залози, а в одному з двох експериментів із використанням клітин гладкої

	мускулатури він був у 14 разів ефективнішим, ніж інсулін.
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження, спрямовані на вивчення потенційних вторинних фармакологічних ефектів, не виявили несподіваних ефектів, а зміни в ЕЕГ, які були виявлені в експериментальному дослідженні серцево-судинної системи, проведеному на собаках під наркозом, вважалися пов'язаними з гіпоглікемією.
3) фармакологія безпеки	<p>Потенційні вторинні ефекти, не пов'язані з основною дією інсуліну лізпро, досліджували на серцево-судинну, дихальну, ниркову, шлунково-кишкову, центральну нервову та вегетативну системи. Ці дослідження, проведені при дозах, які призводять до вищих концентрацій, ніж нормальні фізіологічні, перевіряли як ефекти на нецільові рецептори, так і ефекти, пов'язані з надмірною фармакодинамічною відповіддю. У дослідженнях <i>in vivo</i>, за винятком дослідження серцево-судинної системи на моделі собаки під наркозом, у якому вводили внутрішньовенну болюсну дозу інсуліну лізпро 0,1 Од, введені високі дози становили від 3 до 10 Од/кг або від 0,2- до 1,6-кратної максимальної дози для людини (1 Од/кг) на основі площі поверхні тіла (ППТ). У дослідженні <i>in vitro</i> концентрації у гладких і серцевих м'язах були еквівалентні 5,81 нг/мл – 58,1 мкг/мл.</p> <p>Ефекти, відзначені у поведінкових дослідженнях на мишах, дослідженні функції нирок у щурів, а також при оцінці гладкої та серцевої мускулатури, спостерігали лише у високій дозі або концентрації та/або вважалися вторинними до гіпоглікемічного стану. Єдиний потенційно клінічно значущий результат був відзначений під час дослідження серцево-судинної системи на моделі собаки під наркозом. Виявлено зміни форми хвилі на електрокардіограмі, незначне подовження тривалості QRS та інтервалу QTc. У досьє також є дослідження серцево-судинної системи у щурів; проте протокол не включав ЕКГ; на серцево-судинні параметри впливу не було. Електрокардіографічні зміни також були відзначені в 1-місячних і 1-річних дослідженнях на собаках. Подібні результати в собак досягаються при введенні розчинних форм людського інсуліну. Ймовірна етіологія результату – гіпоглікемія (Robinson et al. 2003; Eckert and Agardh 1998). Не було клінічної кореляції цього результату з людським інсуліном, що робить цей результат у собак з інсуліном лізпро незначним.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження не проводилось
3. Фармакокінетика:	

1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Дослідження не проводилось.
2) всмоктування	Фармакокінетику інсуліну лізпро вивчали як на щурах, так і на собаках. В обох видів інсулін лізпро показав швидке всмоктування та виведення. При щоденному застосуванні протягом 7 днів у щурів не спостерігали накопичення. Дані досліджень метаболізму та виведення за допомогою мічених радіоактивних речовин показали, що інсулін лізпро швидко розкладається до пептидних фрагментів/невеликих амінокислот у кругообігу. Ці дані узгоджувалися з очікуваною фармакокінетикою інсуліну лізпро.
3) розподіл	Дослідження не проводилось
4) метаболізм	Метаболізм та виведення $^{125}\text{I}$ -інсуліну лізпро досліджували після підшкірного введення, запропонованого шляху введення інсуліну лізпро у людей. Дослідження метаболізму $^{125}\text{I}$ -(A14)-LY275585, введеного щурам підшкірним шляхом, показали швидку протеолітичну деградацію $^{125}\text{I}$ -(A14)-лізпро до невеликих $^{125}\text{I}$ -пептидів або проміжних метаболітів $^{125}\text{I}$ -монойодтирозину та подальший метаболізм цих проміжних метаболітів до неорганічного $^{125}\text{I}$ -йодиду.
5) виведення	<p>Дослідження виведення у щурів за участю <math>^{125}\text{I}</math>-(A14)-лізпро показали, що більшість радіоактивності виводилася із сечею (78,7%), а незначна її кількість виводилася з калом (3,77%). У щурів приблизно 80% радіоактивних речовин у сечі були розчинними в 15% трихлороцтовій кислоті, що вказує на їх зв'язок з невеликими <math>^{125}\text{I}</math>-пептидами, <math>^{125}\text{I}</math>-монойодтирозином або вільним <math>^{125}\text{I}</math>-йодидом. Таким чином, було показано, що <math>^{125}\text{I}</math>-лізпро швидко дейдується у щурів, вивільняючи невеликі проміжні <math>^{125}\text{I}</math>-пептиди та <math>^{125}\text{I}</math>-монойодтирозин, які згодом метаболізуються до неорганічного <math>^{125}\text{I}</math>-йодиду. Разом ці дані узгоджуються з екстенсивним протеолізмом вихідного інсуліну лізпро на невеликі пептидні фрагменти та амінокислоти.</p> <p>Дослідження метаболізму людини з інсуліном лізпро не проводилися. За ICH S6(R1) (ICH 2011), очікуваним наслідком метаболізму біотехнологічних фармацевтичних препаратів є розпад до малих пептидів та окремих амінокислот. Таким чином, метаболічні шляхи в цілому зрозумілі.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дослідження не проводилось
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дослідження не проводилось.
4. Токсикологія:	

1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Було встановлено, що інсулін лізпро є нелетальним і нетоксичним для щурів як при підшкірному, так і при внутрішньовенному введенні в дозі 10 Од/кг, що в 1,6 рази перевищує максимальну дозу для людини (1 Од/кг) на основі ППТ. Досє містить два дослідження лікарського засобу з підшкірним шляхом введення; лікарська форма інсуліну лізпро, використана в одному дослідженні, містила підвищений рівень м-крезолу, який використовувався як консервант. Ця лікарська форма була тією формою, яка підлягала комерціалізації.</p> <p>Як відомо, у собак виявлено більший фармакодинамічний ефект людського інсуліну на гіпоглікемію, ніж у щурів. Це також виявилось вірним для інсуліну лізпро, як було показано раніше; T1/2 у собак довший, ніж у щурів. Дослідження одноразового введення дози інсуліну лізпро собакам проводили при дозах 2 і 0,1 Од/кг, підшкірно та внутрішньовенно, відповідно. Єдиним результатом було очікуване зниження рівня глюкози крові.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Проведені дослідження токсичності при повторному введенні лікарського засобу тривалістю 1, 6 і 12 місяців у щурів і 1 та 12 місяців у собак після підшкірного введення. У жодному з цих досліджень не було виявлено жодних несподіваних результатів. Не було доказів індукування нейтралізуючих антитіл у дослідженнях на собаках протягом 1 і 12 місяців.</p>
3) генотоксичність: in vitro	<p>Оскільки інсулін лізпро є лікарським засобом, отриманим біотехнологічним методом, діючі інструкції ІСН не рекомендують проводити дослідження генетичної токсичності. Пептиди та протеїни зазвичай не вважаються такими, що володіють мутагенним потенціалом на основі їх нездатності проходити через інтактні клітинні мембрани, отримувати доступ до цитозольних/ядерних компартментів або інтегруватися з ДНК клітини хазяїна або пошкоджувати її та змінювати генетичний матеріал клітини хазяїна. Крім того, введення великої кількості пептидів/протеїнів у системи генотоксичності може дати незрозумілі результати (ІСН 2011).</p> <p>Однак, розробка інсуліну лізпро розпочалася понад 20 років тому до введення рекомендацій ІСН. З цієї причини було проведено кілька досліджень генетичної токсичності інсуліну лізпро, які описані нижче.</p> <p>Серія досліджень мутагенно-генетичної токсичності, проведених з інсуліном лізпро, включала тести на зворотну мутацію бактерій та тести in vitro та in vivo</p>

	<p>ссавців. У кожному тесті використовували позитивні контролю, щоб перевірити чутливість тест-систем. Використані протоколи відповідали сучасним стандартам, і більшість досліджень <i>in vitro</i> проводилися з метаболічної активацією та без неї.</p> <p>Дослідження <i>in vitro</i> включали тест Еймса на бактеріальну зворотну мутацію з використанням штамів <i>Salmonella typhimurium</i> і <i>Escherichia coli</i>, тест репарації ДНК у гепатоцитах щурів, аналіз лімфоми миші та аналіз хромосомних аберацій у клітинах СНО.</p> <p>Концентрація інсуліну лізпро в цих дослідженнях коливалась від 133 до 5000 мкг/планшет у Еймса, від 0,3 до 667 мкг/мл у репарації ДНК, від 10 до 1000 мкг/мл в аналізі лімфоми миші та від 1000 до 2000 мкг/мл в аналізі хромосомних аберацій. Щодо адекватності використаних концентрацій, лише в аналізі репарації ДНК були докази цитотоксичності, прийнятої норми для визначення того, чи є негативний результат правдиво дійсним. Однак у решті тестів концентрації були або обмежені межами розчинності, або була досягнута максимальна концентрація 5000 мкг/планшет, тож видається, що нездатність дози досягнути цитотоксичності в деяких типах досліджень була неминучою. Щоб представити ці концентрації в перспективі, пікові концентрації в плазмі добровольців після одноразової дози 0,1–0,4 Од/кг становили від 2,0 до 8,5 нг/мл більше діапазону доз, таким чином значно перевищуючи концентрації, які спостерігалися б при звичайному застосуванні лікарського засобу.</p> <p>Тестом <i>in vivo</i> був мікроядерний тест на миші з використанням підшкірних доз інсуліну лізпро від 2,5 до 10 Од/кг.</p> <p>Подібно до досліджень, проведених з інсуліном з інсуліном людським, усі були однозначно негативними, що вказує на те, що малоімовірно, що інсулін лізпро буде мутагенним у людей.</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Див. інформацію, наведену в «3) Генотоксичність: <i>in vitro</i>»</p> <p>Тестом <i>in vivo</i> був мікроядерний тест на миші з використанням підшкірних доз інсуліну лізпро від 2,5 до 10 Од/кг.</p> <p>Подібно до досліджень, проведених з людським інсуліном, усі були однозначно негативними, що вказує на те, що малоімовірно, що інсулін лізпро буде мутагенним у людей.</p>
<p>4) канцерогенність:</p>	

довгострокові дослідження	<p>У 12-місячному дослідженні на щурах лінії Fischer 344 доказів пухлинної дії не було виявлено. Однак такий же результат спостерігався в іншому 12-місячному токсикологічному дослідженні, проведеному на щурах лінії Sprague-Dawley у подібних дозах іншого аналога інсуліну (інсулін аспартат В10).</p> <p>Канцерогенні дослідження інсуліну лізпро не проводили. За відсутності мутагенних або кластогенних ефектів і відсутності проліферативного ефекту в дослідженнях хронічної токсичності протягом одного року експерти вважають, що немає необхідності проводити біоаналіз канцерогенності для гризунів на основі загальної токсикологічної інформації, доступної на даний момент. Крім того, компанію попросили надати нові додаткові дослідження in vitro cell для оцінки стимуляції синтезу ДНК інсуліну лізпро порівняно з людським інсуліном та інсуліном аспартатом В10 у клітинах гепатоклітинної карциноми людини Нер G2 за допомогою включення BrdU та [3H]-тимідину. Загальні результати всіх реплікатів не продемонстрували жодних мітогенних властивостей.</p>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дослідження не проводилось
додаткові дослідження	Дослідження не проводилось
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>Що стосується інформації про репродуктивну токсичність, було проведено комбіноване дослідження фертильності, ембріотоксичності, перинатального та постнатального дослідження самок і самців щурів, які отримували лікування протягом двох тижнів до спарювання, а спарених самок лікували протягом періоду гестації та лактації. Фертильність самців щурів також оцінювали під час 6-місячного дослідження хронічної токсичності після 5 місяців лікування інсуліном лізпро. І, насамкінець, було проведено дослідження ембріонально-фетальної токсичності на кроликах. Загальні результати показують, що в дослідженнях на тваринах немає відповідних негативних ефектів на репродуктивну систему, які могли б викликати будь-які занепокоєння у лікаря, який призначає лікарський засіб.</p>
ембріотоксичність	<p>Інсулін лізпро вводили підшкірно новозеландським білим кроликам у дозах 0, 0,1, 0,25 або 0,75 Од/кг з 7 по 19 день вагітності. Кролики надзвичайно чутливі до інсуліну, оскільки аналіз на кроликах історично</p>

	<p>використовувався для визначення біопотенції. Тому дози, наведені в цьому дослідженні, були досить низькими порівняно з іншими видами. Проте була досягнута максимальна стерпна доза. У пілотних дослідженнях з метою визначення властивостей зниження рівня глюкози доза, обрана як висока доза, призвела до зниження рівня глюкози крові на 68%, тоді як доза 0,13 Од/кг призвела до зменшення приблизно на 40%. Кількість вагітних тварин, яких оцінювали у кожній групі на момент припинення, від 16 до 18, вважається дійсним зразком, на основі якого можна оцінити тератогенність та інші потенційні ембріотоксичні ефекти. У дослідженні не спостерігали токсичного впливу на матір або розвиток потомства. Відсутність тератогенності інсуліну лізпро у кроликів, а також у щурів, як зазначалося раніше, вказує на те, що інсулін лізпро навряд чи буде тератогенним у людей.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>У комплексному протоколі, що включає лікування та спарювання щурів обох статей, пологи та компоненти ембріофетальної токсичності, а також оцінку кінцевих показників росту, поведінки та репродуктивності покоління F1, інсулін лізпро вводили підшкірно у дозах 0, 1, 5 і 20 Од/кг. Введення дози батькам самцям проводили від 2 тижнів до спарювання до кінця спарювання. Введення дози матерям самкам починалося за 2 тижні до спарювання, до кінця спарювання, а потім на 19-й день гестації або на 20-й день після пологів. Потомству не вводили дозу. Лікування призводило до окремих випадків важкої гіпоглікемії у батьків тварин, які отримували 5 або 20 Од/кг, та деяких помірних змін у споживанні їжі та масі тіла у всіх групах інсуліну лізпро. Лікування не вплинуло на спарювання та фертильність. Незважаючи на те, що при дозі 20 Од/кг відбулося незначне зниження маси тіла плода та збільшення кількості плодів у посліді, на вагу потомства у 1-ий післяпологовий день це не вплинуло. Доказів тератогенності не було. Не було помітного впливу на ріст нащадків, виживання або репродуктивну здатність, хоча тварини F1 у тесті на звикання до переляку були більш реактивними, ніж у контрольній групі. Доза 5 Од/кг вважалася рівнем, при якому не спостерігаються побічні явища, що стосуються впливу токсичності на розвиток потомства. Не було суттєвого впливу лікування батьків на репродуктивну здатність покоління F0 або F1 при дозі 20 Од/кг. Гіпоглікемія, ймовірно, зіграла певну роль при спостереженні впливу токсичності на розвиток потомства.</p>

дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження на потомстві не проводилось.
б) місцева переносимість	Не проводили спеціальні дослідження на тваринах, такі як дослідження подразнення внаслідок внутрішньом'язового або підшкірного введення на кроликах, з метою оцінювання, чи має лікарський засіб інсуліну лізпро подразнюючий потенціал. Однак, ретельний огляд місць ін'єкцій є звичайною процедурою в дослідженнях, що проводяться парентеральним шляхом. Запалення в місці ін'єкції спостерігалось лише в 1-річному дослідженні на щурах, у якому вводили дуже високі дози, 20 і 200 Од/кг/добу. Концентрації доз інсуліну лізпро значно перевищували концентрації клінічного застосування. Крім того, лікарська форма та розчинник, які використовуються в токсикологічних дослідженнях і клінічних випробуваннях, подібні до Хумуліну, який використовувався клінічно без зайвого дискомфорту або пошкодження в місці ін'єкції. У клінічних дослідженнях лікарські форми інсуліну лізпро добре переносилися.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження не проводилось.
імунотоксичність	Дослідження не проводилось.
дослідження механізмів дії	Дослідження не проводилось.
лікарська залежність	Дослідження не проводилось.
токсичність метаболітів	Дослідження не проводилось.
токсичність домішок	Дослідження не проводилось.
інше	Інших досліджень не проводилось
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	У сукупності доклінічні дослідження дають чітку характеристику доклінічних ефектів інсуліну лізпро та підтверджують запропоноване реєстраційне посвідчення та безпечне використання інсуліну лізпро для лікування діабету.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)





Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 25</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/01 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетика лікарської форми інсуліну Лізпро проміжної тривалості дії; F3Z-MC-IOBS
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Вересень 1994 р. – грудень 1994 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків: 3, жінок: 5, загалом: 8
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти фармакокінетику та глюкодинаміку суспензії протаміну інсуліну лізпро (НПІ) з Хумуліном <sup>®</sup> Н (НПХ).
11. Дизайн клінічного випробування	Нерандомізоване, відкрите, перехресне

	дослідження
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки віком від 18 років, які визначені як здорові за результатами фізичного огляду, лабораторних досліджень, ЕКГ і рентгенограми грудної клітки. Учасники мали нормальну толерантність до глюкози (рівень глюкози натще та за 2 години після приймання 75 г глюкози). Жоден із учасників не мав в анамнезі цукрового діабету, захворювань шлунково-кишкового тракту чи печінки, атопії чи алергії на ліки або серцево-судинних захворювань. За даними клінічних лабораторних досліджень і фізичного огляду, в учасників на даний момент не було порушень функції печінки або нирок.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суспензія протаміну інсуліну лізпро (100 Од/мл) 0,4 Од/кг;
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хумулін Н (людський інсулін [оригінальний ДНК-рекомбінантний] суспензія ізофану) (100 Од/мл) 0,4 Од/кг
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Фармакокінетика та глюкодинаміка:</u> Стандартні фармакокінетичні та глюкодинамічні параметри використовували як порівняльні показники між лікуваннями. Фармакокінетичними показниками були максимальні концентрації інсуліну (PI) ( $C_{max}$ ), час досягнення до $C_{max}$ ( $t_{max}$ ) і площа під кривою залежності концентрації в сироватці від часу (AUC); глюкодинамічними показниками були максимальна швидкість інфузії глюкози ( $R_{max}$ ), час досягнення $R_{max}$ ( $TR_{max}$ ) та загальна кількість введеної глюкози ( $G_{tot}$ ).
17. Критерії оцінки безпеки	Про всі побічні явища повідомляли спонсору незалежно від їх причинності.
18. Статистичні методи	Для порівняння фармакокінетичних і глюкодинамічних параметрів НІХ і НІЛІ застосовували дисперсійний аналіз. Цей метод був пристосований для двовибіркового перехресного дизайну та враховував ефект лікування та особи.
19. Демографічні показники	Чоловіки, жінки, 18 років і старші

досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	
20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Підшкірне введення НПЛ призводить до уповільненої та тривалої абсорбції інсуліну лізпро у здорових осіб.</li> <li>• Пікова активність (<math>R_{max}</math>) НПЛ подібна до НПХ, хоча час пікової активності (<math>TR_{max}</math>) може настати раніше.</li> <li>• Загальна гіпоглікемічна активність НПЛ подібна до такої ж активності НПХ, що визначається загальною потребою глюкози під час клемп-тесту (<math>G_{tot}</math>)</li> <li>• Максимальна концентрація ІРІ (<math>C_{max}</math>) та час досягнення <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>) подібні між НПЛ і НПХ. Загальний вплив, оцінений за площею під кривими залежності концентрації в сироватці від часу, був аналогічним.</li> <li>• Профіль активності НПЛ узгоджується з профілем інсуліну проміжної тривалості дії.</li> </ul>
21. Результати безпеки	Під час цього дослідження не повідомляли про смерті та серйозні побічні явища.
22. Висновок (заклучення)	Фармакокінетика/глюкодинаміка НПЛ і НПХ подібні.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)


  
 (підпис)  
 (П. І. Б.)  
 21/02025

Додаток 30  
 до Порядку проведення експертизи  
 реєстраційних матеріалів на лікарські  
 засоби, що подаються на державну  
 реєстрацію (перереєстрацію), а також  
 експертизи матеріалів про внесення  
 змін до реєстраційних матеріалів  
 протягом дії реєстраційного  
 посвідчення  
 (пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 25</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/01 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження F3Z-MC- IOGZ (Повна точна назва дослідження відсутня в архіві)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Дані відсутні
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дані відсутні
9. Кількість досліджуваних	Загалом 175
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити вплив на HbA1c.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було рандомізоване відкрите паралельне дослідження.

12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом 2 типу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро, 75% НПІІ)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Глібенкламід (15 мг щоденно), перорально
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	Дані відсутні
17. Критерії оцінки безпеки	Повідомлення про побічні явища та проміжні історії.
18. Статистичні методи	Дані відсутні
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки , жінки
20. Результати ефективності	<p>Введення інсуліну лізпро 25/75 двічі на день значно покращило показники HbA1c, 2-годинного постпрандіального рівня глюкози крові та зміни рівня глюкози в 2 дослідженнях (дослідження IOGZ та IOHM) порівняно з глібенкламідом. Під час лікування інсуліном лізпро 25/75 спостерігалось статистично значуще збільшення частоти гіпоглікемії. Гіпоглікемія, про яку повідомлялося під час лікування сумішами інсуліну лізпро, загалом була подібною до гіпоглікемії, про яку повідомлялося під час лікування відповідними сумішами інсуліну людина. Аналіз даних про гіпоглікемію для комбінованої досліджуваної популяції додатково продемонстрував, що між препаратами немає різниці.</p> <p>Із 175 учасників, рандомізованих, 172 (98,3%) були включені до аналізу ефективності (85 суб'єктів у групі інсуліну лізпро 25/75; 87 суб'єктів у групі глібенкламід). Для 3 рандомізованих суб'єктів не збиралися дані, і ці особи не були включені в аналіз.</p>
21. Результати безпеки	Аналіз даних про гіпоглікемію для комбінованої досліджуваної популяції додатково продемонстрував, що між препаратами немає різниці.

22. Висновок (заключення)	Лікування інсуліном лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро, 75% НПЛ) призвело до статистично значущого покращення контролю постпрандіального рівня глюкози крові, а також до статистично значимого зниження середнього HbA1c порівняно з лікуванням глібенкламідом.
---------------------------	---

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(підпис)  
*Володимир А. Кошар*  
Ідентифікаційний код: \_\_\_\_\_

(П. І. Б.)



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 25</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/01 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Суміш інсулінів лізпро 50/50 та інсулінів лізпро 25/75: Вводиться двічі на день пацієнтам з діабетом 1 та 2 типу, які потребують інсулін Дослідження F3Z-JE-IOMO
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III b
7. Період проведення клінічного випробування	Квітень 2000 р. - Серпень 2003 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 47 центрів досліджень.
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 131, Жінок 95: Загалом 226
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою розширеного дослідження було надати дані стосовно оцінки безпеки суміші інсуліну лізпро.

11. Дизайн клінічного випробування	Непорівняльне, просте дослідження
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти, які завершили перші п'ять візитів дослідження, мали право зареєструватися на розширене дослідження. Критерії запису до першопочаткового дослідження були наступними. Включення: діабет 1 або 2 типу (критерії Всесвітньої організації охорони здоров'я); віком від 18 років; чоловік або жінка; які отримували лікування комерційними сумішами інсуліну людського 30/70 і/або 50/50 двічі на добу <math>\geq 3</math> місяців до включення на дослідження; гемоглобін A1c <math>\leq 12\%</math>; дотримання дієти та інсулінотерапії; інформована згода. Виключення: терапія чи анамнез злоякісної пухлини; цереброваскулярні випадки в анамнезі, ішемічний біль у кінцівках або періодична швидкоплинна ішемічна атака відома як проліферативна ретинопатія; серцеві захворювання III або IV класу; в анамнезі трансплантація нирки або наявний нирковий діаліз; ознаки або симптоми захворювання печінки, гепатит або активність аланінтрасамінази (ALT/SGPT) у 2 рази вище верхньої межі нормативного діапазону значень; недавнє зловживання наркотиками або алкоголем; тривалість життя менше 3 років; відома алергія на продукти інсуліну або допоміжні речовини; теперішня вагітність або передбачувана вагітність; сексуально активні жінки дітородного віку, які не практикують медично прийнятний контроль над народжуваністю; годування грудьми; креатинін у сироватці <math>&gt; 2</math> мг/дл; пероральні протидіабетичні засоби протягом 30 днів до дослідження; хронічна системна терапія глюкокортикоїдами або <math>&gt; 2</math> тижні системної терапії глюкокортикоїдами під час дослідження; участь в інтервенційному медичному, хірургічному чи фармацевтичному дослідженні протягом 6 місяців до дослідження; участь у попередньому дослідженні інсуліну лізпро; загальна добова доза інсуліну <math>&gt; 2</math> од/кг; індекс маси тіла (ІМТ) <math>&gt; 35</math> кг/м<sup>2</sup>; більше 2 випадків важкої гіпоглікемії протягом 6 місяців до дослідження; відома надниркова недостатність; відома гемоглобінопатія чи хронічна анемія; будь-який стан, що перешкоджає пацієнту дотримуватися протоколу; дослідник або член найближчої родини дослідника; лікування</p>



	неавторизованим лікарським засобом протягом 30 днів до дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Суміш інсулінів 25/75 (25% інсуліну лізпро та 75% суспензії інсуліну лізпро протаміну), який постачається у попередньо заповненій 3-мл одноразовій ручці (100 Од/мл); вводять шляхом підшкірної ін'єкції безпосередньо перед прийманням їжі зранку та/або ввечері.</p> <p>Суміш інсулінів 50/50 (50% інсуліну лізпро та 50% суспензії інсуліну лізпро протаміну), який постачається у попередньо заповненій 3-мл одноразовій ручці (100 Од/мл); вводять шляхом підшкірної ін'єкції безпосередньо перед прийманням їжі зранку та/або ввечері.</p> <p>Дозування коригується дослідником, виходячи з метаболічних потреб пацієнта. Суміш, введена до приймання їжі зранку та ввечері, під час розширеного дослідження може відрізнятися від тієї, що застосовувалася до приймання їжі зранку та ввечері в першопочатковому дослідженні, на основі клінічного судження дослідника</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	В аналізи були включені дані всіх пацієнтів, які хоча б один раз отримували досліджуваний лікарський засіб. Дозу та масу інсуліну оцінювали під час останнього візиту (максимум 156 тижнів) як підтвердження оцінки безпеки
17. Критерії оцінки безпеки	В аналізи були включені дані всіх пацієнтів, які хоча б один раз отримували досліджуваний лікарський засіб. Оцінка безпеки базувалася на повідомленні про серйозні побічні явища; побічні явища, що виникли під час лікування (явища, про які повідомляється вперше або погіршення важкості після вихідного рівня); побічні реакції лікарського засобу; побічні реакції при застосуванні пристрою; частота та швидкість гіпоглікемії; та клінічна лабораторна оцінка.
18. Статистичні методи	Для всіх змінних вимірювання кінцевої точки пацієнта аналіз останнього візиту розглядався як останнє вимірювання, яке спостерігалось

	<p>під час або до останнього візиту для цього пацієнта (метод перенесення даних останнього спостереження вперед або LOCF). Тобто, якщо дані останнього візиту для цих змінних не спостерігались або були неповними, використовувалося останнє доступне спостереження. Побічні явища були зведені як побічні явища, які виникли під час лікування. Частота та відсоток побічних явищ, які виникли під час лікування, та побічних реакцій лікарського засобу були перераховані за загальною частотою нових випадків і системою організму за допомогою MedDRA. Частота нових випадків гіпоглікемії та показник за 30 днів підсумовували для кожного візиту; для порівняння з вихідним рівнем частота нових випадків враховувала лише випадки гіпоглікемії, про які повідомлялося за 28 днів до кожного візиту під час або після візиту 9. Порівняння між кінцевою точкою та вихідним рівнем проводили за допомогою тесту МакНемара для визначення частоти нових випадків, а також за допомогою парного t-тесту та критерію знакових рангів Вілкоксона для визначення швидкості. Лабораторні вимірювання, дозу інсуліну та масу аналізували, порівнюючи кінцеву точку та вихідний рівень, використовуючи або парний t-тест, або критерій знакових рангів Вілкоксона. Усі порівняння проводили за допомогою двовибіркових тестів із номінальним рівнем значущості 0,05.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Чоловіки та жінки.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Спостерігали статистично достовірне збільшення середніх доз інсуліну; однак збільшення мали дуже малу величину (зазвичай 0,07 Од/кг або менше) та не вважалися клінічно значущими. Спостерігалось статистично достовірне збільшення маси тіла порівняно з вихідним рівнем; однак це збільшення мало незначну величину (загалом <math>0,70 \pm 2,60</math> кг) і не вважалося клінічно значущим.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Протягом приблизно 108 тижнів від візиту 8 до останнього візиту розширеного дослідження було зафіксовано 1 смерть (014-1415, раптова смерть). Один пацієнт, який</p>

завершив дослідження, згодом помер (019-1903, карцинома підшлункової залози), а один пацієнт, який припинив лікування через побічне явище після візиту 8, згодом помер (004-0401, рак підшлункової залози). На думку спонсора, жодна з цих смертей не була пов'язана з досліджуванним лікарським засобом.

Двадцять два пацієнта повідомили принаймні про одне серйозне побічне явище. Дослідники вважали, що 6 явищ були пов'язані з досліджуванним лікарським засобом, або не могли виключити взаємозв'язок з досліджуванним лікарським засобом (014-1413, гіпоглікемічний напад; 014-1415, раптова смерть; 020-2002, рак товстої кишки; 027-2702, гіпоглікемічна кома; 043-4305, гіпоглікемічна кома; та 046-4603, інфаркт мозку). Три з цих серйозних побічних явищ спонсор вважав пов'язаними з досліджуванним лікарським засобом (014-1413, гіпоглікемічний напад; 027-2702, гіпоглікемічна кома; та 043-4305, гіпоглікемічна кома). Вісім серйозних побічних явищ були класифіковані як важкі. Загалом 9 пацієнтів повідомляли про принаймні одне важке побічне явище. Загалом 10 пацієнтів достроково припинили дослідження через побічне явище (крім смерті) протягом приблизно 108 тижнів від візиту 8 до останнього візиту розширеного дослідження. Протягом приблизно 108 тижнів від візиту 8 до останнього візиту розширеного дослідження не було побічних реакцій при застосуванні пристрою. Загалом, не було клінічно значущих висновків, які пов'язані з серйозними побічними явищами, припиненням лікування через побічні явища або важкими побічними явищами. Протягом приблизно 108 тижнів з візиту 8 до останнього візиту розширеного дослідження 145 (64,2%) пацієнтів повідомили про принаймні одне побічне явище, що виникло під час лікування; найчастішими заявленими побічними явищами, що виникали при лікуванні (терміни MedDRA), були назофарингіт (41 [18,1%] пацієнт), артралгія (16 [7,1%] пацієнтів), діарея (13 [5,8%] пацієнтів), головний біль (13 [5,8%] пацієнтів), біль у спині (12 [5,3%] пацієнтів), біль у верхній частині живота (11 [4,9%] пацієнтів) і біль у кінцівках (11 [4,9%] пацієнтів). Протягом періоду від візиту 2 до останнього візиту розширеного дослідження

	<p>(максимум 156 тижнів) 210 (92,9%) пацієнтів повідомили про принаймні одне побічне явище, що виникло під час лікування; найбільш часто заявленими побічними явищами, що виникали при лікуванні (терміни MedDRA), були назофарингіт (121 [53,5%] пацієнт), артралгія (28 [12,4%] пацієнтів), головний біль (28 [12,4%] пацієнтів), біль у спині (23 [10,2%] пацієнта), діарея (23 [10,2%] пацієнта) та запалення верхніх дихальних шляхів (23 [10,2%] пацієнта). Протягом приблизно 108 тижнів з візиту 8 до останнього візиту розширеного дослідження найчастішою заявленою побічною реакцією лікарського засобу була гіпоглікемічна кома (4 [1,8%] пацієнта). Протягом періоду від візиту 2 до останнього візиту розширеного дослідження (максимум 156 тижнів) найчастішою заявленою побічною реакцією лікарського засобу була гіпоглікемічна кома (7 [3,1%] пацієнтів). Огляд побічних явищ, що виникли під час лікування, та побічних реакцій лікарського засобу протягом останніх 108 тижнів дослідження порівняно з тими, що відбулися протягом перших 48 тижнів, не виявив клінічно значущих висновків щодо типу або частоти таких явищ під час тривалого приймання терапії сумішами інсуліну лізпро. Не було статистично значущої різниці між частотою гіпоглікемії в кінцевій точці та частотою гіпоглікемії на вихідному рівні. Подібним чином не було статистично значущих змін швидкості гіпоглікемії за 30 днів від вихідного рівня до кінцевої точки. На підставі рідкісних повідомлень про важку гіпоглікемію протягом приблизно 156 тижнів від візиту 2 до останнього візиту (7 [3,1%] пацієнтів, 10 загальних випадків), суміші інсуліну лізпро, схоже, не збільшували ризик серйозної гіпоглікемії. Для кількох лабораторних параметрів були статистично значущі зміни порівняно з вихідним рівнем; однак, зміни мали невеликий масштаб і не вважались клінічно значущими.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Клінічно значущих висновків щодо частоти побічних явищ, які виникали під час лікування, та побічних реакцій лікарського засобу не було. На основі висновків щодо побічних явищ і аналізу випадків гіпоглікемії та клінічних лабораторних вимірювань профілі безпеки сумішей інсуліну лізпро</p>

	<p>(25/75 і 50/50), що застосовувалися двічі на день протягом максимум 156 тижнів, відповідають відомим профілям безпеки сумішей людського інсуліну. Загалом, результати цього дослідження підтверджують безпеку тривалого приймання сумішей інсуліну лізпро.</p>
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

---

---



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 25</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/01 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Застосування суміші інсуліну Лізпро 25/75 у пацієнтів з діабетом II типу з недостатністю перорального засобу; F3Z-МС-ІОНІ (а)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IIIb
7. Період проведення клінічного випробування	Травень 1998 р. – травень 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 14 дослідних центрів
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 75, жінок 62, загалом 137
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняти вплив суміші інсуліну лізпро 25/75, введеної двічі на день, і вплив перорального лікування глібенкламідом і метформіном (перорально) на гемоглобін А1с, який не контролювався належним чином за допомогою пероральних засобів, у пацієнтів з діабетом 2

	типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, паралельне групове порівняння двох схем лікування.
12. Основні критерії включення	Включені пацієнти з діагнозом діабет 2 типу (за критеріями ВООЗ) протягом більше 1 року, віком від 40 до 70 років, які отримували пероральний лікарський засіб впродовж більше 6 місяців і максимальну дозу сульфонілсечовини та від 500 до 2550 мг метформіну протягом щонайменше одного місяця, мали рівень гемоглобіну $A_{1c}$ , який перевищував в 1,2 рази верхню межу діапазону нормальних значень місцевої лабораторії, а рівень глюкози крові натще становив $> 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл) у двох з трьох випадків у тиждень підготовчого періоду. Не включали пацієнтів, які приймали протидіабетичні лікарські засоби, крім похідних сульфонілсечовини, метформіну або акарбози, протягом 28 днів після візиту 1; мали проліферативну ретинопатію, ознаки чи симптоми раку або захворювання печінки або в анамнезі захворювання серця III або IV класу; були гіперчутливі до метформіну; жінок, які були вагітні або мали намір завагітніти під час дослідження, або які були сексуально активними та мали репродуктивний потенціал і активно не практикували контроль над народжуваністю; або мали будь-яку іншу умову, яка могла б перешкодити виконанню протоколу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро (25% інсулін лізпро/75% НПЛ) Постачається в 3-мл картриджах – 100 одиниць/мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<u>Глібенкламід</u> Постачається в 5 мг таблетках (немікронізована лікарська форма), перорально <u>Метформіну гідрохлорид</u> Постачається в 850 мг таблетках, перорально
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	В аналіз глікозильованого гемоглобіну $A_{1c}$ були включені пацієнти з визначенням гемоглобіну $A_{1c}$ після вихідного рівня (візит 2)

17. Критерії оцінки безпеки	Усі пацієнти були включені в аналіз безпеки.
18. Статистичні методи	Покращення стосовно рівня гемоглобіну A <sub>1c</sub> було проаналізовано за допомогою одностороннього тесту ANOVA з рівнем значущості 0,05 та включенням лікування, країни та їх взаємодії в модель. Вплив лікування на параметри глюкози крові, наявних респондентів терапії, випадки гіпоглікемії та побічні явища, що виникли під час лікування, а також оцінки сприйняття лікування проаналізували за допомогою двосторонніх тестів з рівнем достовірності 0,05.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки віком від 40 до 70 років
20. Результати ефективності	<p>Різниці між лікуваннями у гемоглобіні A<sub>1c</sub> оцінювали в кінцевій точці та у зміні від вихідного рівня до кінцевої точки. Не було загальної статистично значущої різниці в середньому значенні гемоглобіну A<sub>1c</sub> для будь-якого з цих вимірювань. Однак, були великі різниці між лікуваннями в залежності від країни. У деяких країнах (Австралія, Канада, Франція та Німеччина) інсулін лізпро 25/75 чисельно перевершував пероральні лікарські засоби. В інших країнах (Аргентина, Мексика та Нідерланди) пероральні засоби чисельно перевершували. Нарешті, у Бразилії результати було важко інтерпретувати через різниці між групами лікування на вихідному етапі.</p> <p>Через те, що гемоглобін A<sub>1c</sub> і всі інші показники ефективності мають великі різниці між лікуваннями залежно від країни, результати цього дослідження є непереконливими. Тому вторинні результати щодо ефективності відсутні.</p>
21. Результати безпеки	Із 137 рандомізованих пацієнтів 97 пацієнтів (70,8%) повідомили про одне або більше побічних явищ, що виникли під час лікування (48 пацієнтів при введенні інсуліну лізпро 25/75; 49 пацієнтів при пероральному прийманні). Головний біль (13 пацієнтів при введенні інсуліну лізпро 25/75; 7 пацієнтів при пероральному прийманні); риніт (9 пацієнтів при введенні інсуліну лізпро 25/75; 9 пацієнтів



	<p>при пероральному прийманні), біль (6 пацієнтів при введенні інсуліну лізпро 25/75; 8 пацієнтів при пероральному прийманні) та синдром грипу (9 пацієнтів при введенні інсуліну лізпро 25/75; 4 пацієнти при пероральному прийманні) були найчастіше повідомленими побічними явищами, що виникли під час лікування. Не було статистично значущих різниць між групами лікування у повідомленні про побічне явище, що виникло під час лікування.</p> <p>Всього 10 пацієнтів (2 пацієнти, які отримували інсулін лізпро 25/75; 8 пацієнтів, які отримували пероральний лікарський засіб) повідомили щонайменше про одне серйозне побічне явище. Серед цих серйозних побічних явищ була 1 смерть: 67-річна жінка, яка пережила зупинку серця після 24 днів лікування пероральними лікарськими засобами. Крім того, 2 пацієнти в кожній групі лікування достроково припинили дослідження через побічне явище (1 пацієнт, пероральні лікарські засоби, жовтяниця, серйозне). Серед усіх побічних явищ, про які повідомляли під час цього дослідження, жодне не було серйозним, несподіваним і, можливо, причинно-наслідковим, пов'язаним з інсуліном лізпро 25/75.</p> <p>Випадки зареєстрованої гіпоглікемії становили 20,3% пацієнтів, які приймали інсулін лізпро 25/75, порівняно з 7,4% пацієнтів, які приймали пероральні лікарські засоби; ці пацієнти відчували принаймні один випадок гіпоглікемії під час останнього інтервалу візитів (приблизно 28 днів). Двоє пацієнтів, обидва на терапії інсуліном лізпро 25/75, повідомили про три випадки важкої гіпоглікемії, які потребували допомоги іншої людини під час дослідження.</p> <p>Приріст (зміна від вихідного рівня до кінцевих точок) середньої маси тіла був меншим при лікуванні пероральними лікарськими засобами, ніж при терапії інсуліном лізпро 25/75 (інсулін лізпро 25/75 = 3,7 кг, пероральний лікарський засіб = 0,2 кг, <math>p &lt; 0,001</math>).</p>
22. Висновок (заключення)	Були великі різниці між лікуваннями в залежності від країни, що робить результати дослідження непереконливими. Різниця в гемоглобіні $A_{1c}$ між інсуліном лізпро 25/75 і пероральним інсуліном не була статистично

	<p>значущою.</p> <p>Частка пацієнтів, у яких виникли побічні явища, була однаковою між групами лікування. Серед усіх побічних явищ, про які повідомляли під час цього дослідження, жодне не було серйозним несподіваним і, можливо, причинно-наслідковим, пов'язаним з інсуліном лізпро 25/75; тому інсулін лізпро 25/75 добре переносився.</p>
--	---

18

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(підпис)  
10  
(П. І. Б.)



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МКС 25</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/01 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьом (автономне досьом) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Пілотне порівняння інсуліну лізпро 25/75 та суміші інсуліну людського 30/70 щодо частоти гіпоглікемії у пацієнтів із діабетом 2 типу. F3Z-МС-ІОНГ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3b
7. Період проведення клінічного випробування	Липень 1998 р. - вересень 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було два центри досліджень.
9. Кількість досліджуваних	Інсулін лізпро 25/75 / суміш інсуліну людського 30/70: чоловіків 10, жінок 3, загалом 13; Суміш інсуліну людського 30/70 / інсулін лізпро 25/75: Чоловіків 7, Жінок 5, Загалом 12.

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Вивчити, чи відрізняється інсулін лізпро 25/75 від інсуліну людського 30/70 для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з точки зору частоти гіпоглікемічних випадків протягом 3 днів періоду тестування стаціонарних пацієнтів. Гіпоглікемічний випадок визначається рівнем глюкози крові менше 3 ммоль/л або спостереження будь-яких симптомів гіпоглікемії. Вторинною ціллю дослідження було перевірити, чи відрізняється інсулін лізпро 25/75 від інсуліну людського 30/70 у контролі рівня глюкози плазми крові у пацієнтів з діабетом 2 типу, що оцінювали за допомогою погодинних вимірювань глюкози плазми крові протягом 3 днів періоду тестування стаціонарних пацієнтів.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Методологія: Це було рандомізоване відкрите двостороннє пілотне дослідження, що складалося з 2-тижневої вступної фази та двох 4-тижневих фаз лікування. Наприкінці кожної фази лікування був 3-денний стаціонарний період, протягом якого пацієнти їли стандартну дієту, а глюкозу в плазмі визначали щогодини.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнтів включали, якщо вони страждали на цукровий діабет 2 типу, отримували схему інсуліну двічі на день із застосуванням суміші інсуліну людського 30/70 більше трьох місяців, були у віці від 40 до 70 років, мали значення гемоглобіну A1c нижче або рівне 150% верхньої межі нормального діапазону, визначеного місцевою лабораторією, практикували самоконтроль рівня глюкози в крові принаймні 3 місяці та дали письмову згоду на участь у цьому дослідженні відповідно до місцевих правил. Пацієнтів виключали, якщо вони лікувались від раку; мали недавню історію (в межах 6 місяців 1-го візиту) зловживання наркотиками чи алкоголем; мали відому алергію на інсулін або допоміжні речовини, що містяться в препаратах інсуліну; мали в анамнезі транзиторну ішемічну атаку, інсульт або захворювання периферичних судин вище I стадії; мали серцеві захворювання III та IV класів; мали в анамнезі ниркову трансплантацію,</p>

	<p>в даний час отримували нирковий діаліз або рівень креатиніну в сироватці крові перевищував 200 мкмоль/л; мали ознаки або симптоми захворювання печінки, гострого або хронічного гепатиту або значення АСТ, що перевищують удвічі верхню межу нормативного діапазону місцевої лабораторії; отримували хронічну системну терапію глюкокортикоїдами; мали відому недостатність надниркових залоз; мали відому гемоглобінопатію або хронічну анемію; використовували пероральні протидіабетичні засоби протягом 1 місяця до вступу в дослідження; отримували загальну добову дозу інсуліну більше 2,0 одиниць/кг; мали індекс маси тіла &gt; 35 кг/м<sup>2</sup>; раніше завершили або відмовилися від цього дослідження або будь-якого іншого дослідження із сумішами інсуліну лізпро, або брали участь у медичному, хірургічному чи фармацевтичному дослідженні протягом 3 місяців після вступу в дослідження, в якому проводилось хірургічне чи медичне лікування; або мали будь-який інший стан, який заважав пацієнту дотримуватися та завершити протокол. Пацієнтів також виключали, якщо це були жінки, які були сексуально активними, дітородного віку і активно не практикували контроль над народжуваністю, або якщо вони були вагітними, мали намір завагітніти протягом дослідження або годували грудьми.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб і препарат порівняння вводили за п'ять хвилин до сніданку та вечері та поступово підбирали дозу індивідуально для кожного пацієнта.</p> <p>Досліджуваний лікарський засіб Інсулін лізпро 25/75 (25% інсуліну лізпро, 75% НЛП)</p> <p>Постачається в 3-мл картриджах - 100 одиниць/мл.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб і препарат порівняння вводили за п'ять хвилин до сніданку та вечері та поступово підбирали дозу індивідуально для кожного пацієнта.</p>

	<p>Препарат порівняння Суміш інсуліну людського 30/70 (30% інсуліну людського простого, 70% НПХ) Постачається в 3-мл картриджах - 100 одиниць/мл.</p> <p>Внутрішньовенна інфузія.</p> <p>Інсулін людський простий (Хумулін Р)</p> <p>Постачається в 10-мл флаконах - 100 одиниць/мл</p>
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною змінною ефективності була кількість випадків гіпоглікемії протягом 3-денних періодів стаціонарного лікування. Профілі глюкози плазми також аналізували протягом 3-х денних стаціонарних періодів.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища були узагальнені як побічні ефекти, що виникають під час лікування (TESS). Частота та відсоток лікування невідкладних явищ були представлені для кожної послідовності та групи лікування.
18. Статистичні методи	Усі порівняння проводили за допомогою двовибіркових тестів з номінальним рівнем значущості 0,05; однак порівняння, в результаті яких значення р становило менше 0,10, також розглядалося як ознака відмінності. Усі довірчі інтервали розраховувались як двовибіркові з використанням рівня значущості 95%.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	З 28 пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, 9 пацієнтів були жінками, а 19 пацієнтів - чоловіками. Двадцять чотири пацієнти були кавказького походження, а 4 пацієнти - іншого походження. Середній вік пацієнта становив $54,0 \pm 6,7$ року.
20. Результати ефективності	Вплив Хумалог®Мікс 25 (відомий як Хумалог Мікс75/25 в США; Мікс25) та інсуліну людського 30/70 (30/70) на 24-годинний профіль глюкози плазми крові стаціонарних пацієнтів порівнювали у пацієнтів із діабетом 2 типу. Мікс25 - це попередньо змішаний інсулін, що містить 25% інсуліну лізпро та 75% НПЛ, компонент інсуліну лізпро середньої тривалості дії на основі протаміну.

	<p>Двадцять п'ять пацієнтів (вік від 40 до 66 років), середній (<math>\pm</math> SEM) HbA1c <math>7,7 \pm 0,23\%</math> і середній ІМТ <math>29,3 \pm 0,83</math> кг/м<sup>2</sup>, отримували лікування в цьому рандомізованому, відкритому, 8-тижневому перехресному дослідженні. Досліджувані інсуліни вводили за 5 хвилин до сніданку та вечері протягом усього випробування. Після 4-тижневої амбулаторної фази підбору дози пацієнтів госпіталізували для моніторингу 24-годинних профілів глюкози плазми крові у стандартизованих умовах. Дози інсуліну перед сніданком (Мікс25: <math>31,6 \pm 3,0</math> проти 30/70: <math>32,3 \pm 3,4</math> Од, <math>p=0,58</math>) та перед вечерею (Мікс25: <math>26,8 \pm 3,1</math> проти 30/70: <math>26,4 \pm 3,2</math> Од, <math>p=0,61</math>) не відрізнялися між двома досліджуваними інсулінами. Мікс25 привів до 24-годинного профілю глюкози в плазмі, який був більш плавним, ніж з інсуліном людським 30/70. Зокрема, відхилення глюкози плазми крові через 2 години після сніданку (<math>5,5 \pm 0,34</math> проти <math>7,2 \pm 0,34</math>, ммоль/л, <math>p = 0,002</math>) та вечері (<math>2,4 \pm 0,27</math> проти <math>3,4 \pm 0,27</math> ммоль/л, <math>p = 0,018</math>) були меншими з Мікс25, ніж з 30/70. Площа глюкози плазми під кривою (AUC) між сніданком та обідом була меншою при застосуванні Мікс25, ніж при 30/70 (<math>77,6 \pm 3,8</math> проти <math>89,5 \pm 4,3</math> ммоль*год/мл, <math>p=0,001</math>). AUC глюкози в плазмі між обідом і вечерею (<math>131,7 \pm 5,7</math> проти <math>132,6 \pm 7,8</math> ммоль*год/мл, <math>p = 0,79</math>), між вечерею та сном (<math>52,7 \pm 3,2</math> проти <math>53,0 \pm 7,8</math> ммоль*год/мл, <math>p = 0,975</math>) і між сном і сніданком (<math>117,8 \pm 6,5</math> проти <math>119,2 \pm 9,1</math> ммоль*год/мл, <math>p = 0,895</math>) не відрізнялися. Швидкість 30-денної гіпоглікемії (симптоми або рівень глюкози крові <math>&lt;3,0</math> ммоль/л) була низькою (<math>0,049 \pm 0,018</math> проти <math>0,100 \pm 0,018</math> випадків, <math>p=0,586</math>). На завершення Хумалог Мікс25 покращив 24-годинний профіль глюкози плазми крові за рахунок менших відхилень глюкози у плазмі крові, ніж інсулін людський 30/70.</p>
21. Результати безпеки	<p>З 28 пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, 9 пацієнтів були жінками, а 19 пацієнтів - чоловіками. Двадцять чотири пацієнти були кавказького походження, а 4 пацієнти - іншого походження. Середній вік пацієнта становив <math>54,0 \pm 6,7</math> року. Двадцять п'ять</p>

	<p>пацієнтів були рандомізовані. З них 21 пацієнт завершив протокол, 3 пацієнти припинили роботу за рішенням спонсора, а 1 пацієнт (пацієнт 9016) припинив лікування через побічне явище (ендокринні розлади/метаболічна нестабільність). Під час прийому інсуліну лізпро 25/75 10 із 25 пацієнтів повідомили про принаймні одне побічне явище, пов'язане з лікуванням. Отримуючи інсулін людський 30/70, 7 із 24 пацієнтів повідомили про принаймні одне побічне явище, що виникало під час лікування. Не було виявлено ефекту лікування (<math>p=0,465</math>) або перехресного ефекту (<math>p=1,000</math>) на частоту побічних явищ, що виникали при лікуванні. Загалом було зареєстровано 11 серйозних побічних явищ, два з яких були зареєстровані як попередні стани. Пацієнт 9012 повідомив про госпіталізацію з приводу фарингіту під час візиту 2 (інсулін людський 30/70) і візиту 3 (інсулін лізпро 25/75). Пацієнт 9025 повідомив про целюліт і везикулобульозний висип під час візиту 2 (інсулін людський 30/70), що вимагало госпіталізації. Пацієнт 9016 повідомив про госпіталізацію з приводу зневоднення, загострення наявної діареї, езофагіту, блювоти та ендокринного розладу (спричиненого припиненням лікування) під час візиту 3 (інсулін лізпро 25/75). Спочатку дослідник класифікував діарею пацієнта 9016 як можливо пов'язану з досліджуваним лікарським засобом, але пізніше заявив, що жодна з подій не була пов'язана з досліджуваним лікарським засобом. Відповідно до попередніх досліджень, проведених з інсуліном лізпро 25/75, у цьому дослідженні не було виявлено суттєвих проблем безпеки.</p>
22. Висновок (заключення)	Не було різниці у частоті повідомлених побічних явищ між групами лікування.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 (П. І. Б.)



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 25</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/01 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняння інсуліну лізпро 25/75 (Мікс25) та інсуліну людського 30/70 при лікуванні діабету 2 типу під час посту F3Z-MC-IOMV
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	Жовтень 2000 р. - Січень 2001 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 13 центрів дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Інсулін лізпро Мікс25/інсулін людський 30/70: Чоловіків 35, Жінок 44, Загалом 79.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було перевірити, чи зменшує інсулін лізпро Мікс25 глікемію після вечері краще, ніж інсулін людський 30/70, у пацієнтів з діабетом 2 типу протягом 1-місячного періоду посту, виміряну

	<p>відхиленням вечірньої постпрандіальної 2-годинної глюкози. Вторинними цілями дослідження є порівняння таких вимірів між лікуванням:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Метаболічний контроль вимірювання глюкози при вечірньому голодуванні, через 2 години після вечері, ранковому голодуванні, через 2 години після сніданку та відхилення глюкози через 2 години після сніданку.</li> <li>• Кількість і частота випадків гіпоглікемії та побічних явищ.</li> <li>• Перевага лікування, визначена за допомогою анкетування.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий, рандомізований, 2-періодний перехресний дизайн
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти були включені в дослідження лише у тому випадку, якщо вони відповідали всім наступним критеріям: [1] мали діабет 2 типу (класифікація [Всесвітньої охорони здоров'я], затверджена коротким звітом від 19 червня 2001 р.) [2] Були віком від 30 років [3] Отримували інсулінотерапію (звичайний інсулін та НПХ) двічі на день принаймні за 2 місяці до вступу в дослідження [4] Досягли відповідності щодо своєї діабетичної дієти та інсулінотерапії, як визначив дослідник, і були здатними та готовими:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дотримуватися посту натще,</li> <li>• виконувати самостійний контроль рівня глюкози в крові,</li> <li>• використовувати щоденник пацієнта, як це вимагається цим протоколом [5] Дали інформаційну згоду на участь у цьому дослідженні відповідно до місцевих правил.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро Мікс25: Одиниці, скориговані відповідно до метаболічних потреб пацієнта, давалися двічі на день
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інсулін людський 30/70: Одиниці, скориговані відповідно до метаболічних потреб пацієнта, давалися двічі на день
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Вимірювання ефективності були отримані під час візиту до офісу на основі збору профілів глюкози крові та інформації про дози зі щоденників пацієнта. Крім того, оцінювали анкету щодо переваги лікування. Зокрема, були проаналізовані наступні дані про ефективність:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• глюкоза крові натще зранку,</li> <li>• ранішня постпрандіальна 2-годинна глюкоза</li> </ul>

	<p>крові та відхилення глюкози в крові, глюкоза крові натще ввечері та вечірня постпрандіальна 2-годинна глюкоза крові та відхилення глюкози крові, отримані шляхом самостійного моніторингу глюкози.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• переваги лікування</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Заходи безпеки, зібрані в цьому дослідженні, включали повідомлення пацієнтів про побічні явища, зібрані у формі клінічного звіту (випадок захворювання) на початку кожного візиту; серйозні побічні явища, про які повідомлялося в будь-який час протягом дослідження; супутні медикаменти; та інформація щодо випадків гіпоглікемії, визначених із записів у щоденнику пацієнта.</p>
18. Статистичні методи	<p>Повторна регресія заходів (з використанням змішаної процедури у версії 6.12 SAS) була проведена для оцінки відмінностей між інсуліном лізпро Мікс25 і інсуліном людським 30/70 для кожного з кількох безперервних вимірювань результатів. Були проведені окремі аналізи для кожного з шести показників рівня глюкози крові, визначених раніше, а також для кількості випадків гіпоглікемії на одного пацієнта. Моделі регресії були скориговані для впливу періоду, а також для віку, статі, дослідника та вихідних показників рівня глюкози крові. Значущість основних впливів і взаємодій визначали при номінальному рівні значущості 0,05.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Чоловіки, жінки; Вік <math>\geq 30</math> років;</p>
20. Результати ефективності	<p>Відхилення постпрандіальної 2-годинної глюкози після основної останньої вечері після заходу сонця була значно нижчою (<math>p = 0,007</math>) з інсуліном лізпро Мікс25 (<math>3,4 + 2,9</math> ммоль/л) порівняно з інсуліном людським 30/70 (<math>4,0 + 3,2</math> ммоль/л). Значення глюкози крові натще перед вечерею також були значно нижчими (<math>p = 0,34</math>) з інсуліном лізпро Мікс25 (<math>7,1 + 2,2</math> ммоль/л) порівняно з інсуліном 30/70 (<math>7,5 + 2,6</math> ммоль/л). Хоча суттєвих відмінностей між лікуваннями не було виявлено за ранковими показниками рівня глюкози крові, загальний середній оцінений добовий рівень глюкози крові протягом періоду посту був значно нижчим у пацієнтів, які застосовували інсулін лізпро Мікс25 (<math>9,5 \pm 2,4</math>) порівняно з</p>

	інсуліном 30/70 ( $10,0 \pm 2,5$ ; $p = 0,008$ ). Частота гіпоглікемії (відсоток пацієнтів, що хворіють) дещо зросла від вихідного рівня в обох групах лікування під час посту, без різниці між двома групами лікування (лізпро Мікс25 = 27,2%, інсулін 30/70 = 31,8%. $P = 0,449$ ). Тенденції переваги пацієнтів до або інсуліну лізпро Мікс25, або інсуліну людського 30/70 визначали шляхом оцінки їх відповідей на чотири запитання, що стосуються суб'єктивних вражень від переваг, отриманих при кожному лікуванні. З кожним запитанням вказували на більшу перевагу інсуліну лізпро Мікс25.
21. Результати безпеки	Не застосовується.
22. Висновок (заключення)	Під час посту лікування інсуліном лізпро Мікс25 призвело до кращого контролю глікемії до і після вечірнього прийому їжі порівняно з лікуванням інсуліном людським 30/70. Тому у пацієнтів із діабетом 2 типу, які голодують під час посту, можна краще керувати рівнем глюкози за допомогою інсуліну лізпро Мікс25.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

### ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 25</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/0 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакодинаміка інсуліну лізпро 25/75 порівняно з інсуліном людським 30/70 після стандартної дієти у пацієнтів з діабетом 1 типу. Дослідження F3Z-МС-ІОІС
6. Фаза клінічного випробування	Фаза ІІЬ.
7. Період проведення клінічного випробування	Лютий 1999 р. - Червень 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 7 центрів дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків: 52, жінок 41, загалом 93.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняння постпрандіальної 2-годинної концентрації глюкози плазми крові після введення інсуліну лізпро 25/75 за 5 хвилин до вживання стандартної дієти з введенням інсуліну людського 30/70 (30/70) за 5 хвилин

	до ідентичної дієти у хворих на діабет 1 типу. Вторинні цілі включали порівняння між лікуваннями відхилення глюкози плазми через 2 години, площі глюкози плазми під кривою через 4 години (AUC), відхилення AUC глюкози плазми через 4 години, максимального відхилення глюкози плазми, що відбувалася протягом 0 - 4 годин після вживання стандартної дієти та кількості тих, хто відповів на терапію (визначається як досягнення середнього рівня постпрандіальної глюкози плазми крові)
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, багатоцентрове, подвійне сліпе, перехресне дослідження, що складається з 2-тижневого періоду введення та 3-тижневої фази приймання стандартної дієти.
12. Основні критерії включення	Включені пацієнти мали діабет 1 типу, значення гемоглобіну A1c $\leq 150\%$ верхньої межі нормального діапазону, визначеного місцевою лабораторією, виміряного протягом 2 місяців до або під час візиту 1, й отримували інсулінотерапію двічі на день протягом щонайменше 30 днів до вступу в дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% суспензії інсуліну лізпро протаміну - матеріал сліпого клінічного випробування)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інсулін людський 30/70 (матеріал сліпого клінічного випробування)
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика-- У цьому дослідженні не проводилось фармакокінетичних визначень. Фармакодинаміка-- Відхилення глюкози плазми через 2 години, відхилення глюкози плазми через 4 години, площа глюкози плазми під кривою (AUC <sub>g</sub> , 0-4) через 4 години, відхилення AUC глюкози (AUC <sub>ex</sub> , 0-4) через 4 години, максимальне відхилення глюкози плазми, що виникає протягом 0 - 4 годин після вживання стандартної дієти, а також кількість тих, хто відповів на терапію (визначається як досягнення середнього значення постпрандіальної 2-годинної концентрації глюкози в плазмі крові для 2 стандартних дієт)

17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища та частота гіпоглікемії.
18. Статистичні методи	<p>Для аналізу були включені дані всіх рандомізованих пацієнтів. Характеристики пацієнтів були узагальнені за групами послідовностей і в цілому. Узагальнення включали описову статистику (середнє, стандартне відхилення, розмір вибірки, середнє, мінімальне та максимальне значення) для безперервних параметрів або частот і відсотки для інших категоріальних параметрів. Групи послідовностей порівнювали за допомогою двовибіркового t-критерію чи критерію хі-квадрат Пірсона. Середнє значення для методу терапії використовували для аналізу первинної змінної ефективності (постпрандіальна 2-годинна концентрація глюкози) та вторинних змінних ефективності (відхилення глюкози через 2 години, постпрандіальна 4-годинна AUC глюкози, маса тіла, максимальне відхилення глюкози та відхилення AUC глюкози через 4 години). Була використана перехресна модель з урахуванням ефекту дослідника. Розподіл пацієнтів за категоріями частоти гіпоглікемії за лікуванням порівнювали за допомогою точного тесту Фішера.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки; вік 15-55 років.
20. Результати ефективності	<p>Покращення глікемічного контролю після їжі за допомогою інсуліну 25/75 спостерігалось як за вимірними значеннями глюкози, так і за параметрами відхилення глюкози порівняно з лікуванням інсуліном 30/70. Вимірювання та піки постпрандіальної 2- і 4-годинної концентрації глюкози та відхилення глюкози через 2 і 4 години були значно нижчими після лікування інсуліном 25/75. Контроль постпрандіальної глюкози, який оцінювали за параметрами AUC<sub>g, 0-4</sub> і AUC<sub>ex, 0-4</sub> також був значно покращений при лікуванні інсуліном 25/75.</p>
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні не було випадків смерті, серйозних побічних явищ або припинення лікування через побічні явища. Тридцять один відсоток пацієнтів, які отримували інсулін 25/75, та 33% пацієнтів, які отримували</p>

	інсулін 30/70, повідомляли про побічні явища. Тридцять шість відсотків пацієнтів, які отримували інсулін 25/75, та 45% пацієнтів, які отримували інсулін 30/70, відчували гіпоглікемічні випадки в дні приймання стандартної дієти.
22. Висновок (заклучення)	Порівняно з людським інсуліном 30/70 інсулін лізпро покращив постпрандіальний глікемічний контроль без збільшення рівня гіпоглікемії та порівняльної безпеки, коли обидва інсуліни вводили за 5 хвилин до приймання стандартної дієти у пацієнтів із діабетом 1 типу.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_





Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 25</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/01 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакодинаміка інсуліну Лізпро 25/75 порівняно з інсуліном людським 30/70 після стандартної дослідної дієти у пацієнтів з діабетом 2 типу. Дослідження F3Z-МС-ІОНУ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза ІІв.
7. Період проведення клінічного випробування	Лютий 1999 р. - червень 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 7 дослідних центрів.
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків: 53, жінок 31, загалом 84.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняти 2-годинну постпрандіальну концентрацію глюкози в плазмі після суміші інсуліну лізпро 25/75 (25/75), введеної за 5 хвилин до вживання стандартизованої

	<p>дослідної їжі, з людським інсуліном 30/70 (30/70), введеним за 5 хвилин до вживання ідентичної дослідної їжі, у людей з цукровим діабетом 2 типу.</p> <p>Вторинна мета включала порівняння між лікуваннями відхилення 2-годинного рівня глюкози плазми крові, площі під кривою залежності 4-годинного рівня глюкози плазми від часу (AUC), відхилення AUC 4-годинного рівня глюкози плазми, максимального відхилення рівня глюкози плазми, що відбувається протягом 0-4 годин після дослідної їжі та кількість тих, хто реагує на терапію (визначається як досягнення середнього 2-годинного постпрандіального рівня глюкози плазми крові &lt; 10 ммоль/л за 2 рази приймання дослідної їжі).</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, багатоцентрове, подвійне сліпе, перехресне дослідження, що складається з двотижневого періоду введення та 3-тижневої фази приймання дослідної їжі.
12. Основні критерії включення	Включені пацієнти мали діабет 2 типу, значення гемоглобіну A1c $\leq$ 150% верхньої межі діапазону нормальних значень, визначеного місцевою лабораторією, виміряного протягом 2 місяців до або під час візиту 1, і отримували інсулінотерапію двічі на день протягом щонайменше 30 днів до вступу в дослідження
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% суспензія інсуліну лізпро протаміну - матеріал сліпого клінічного випробування)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інсулін людський 30/70 (матеріал сліпого клінічного випробування)
15. Супутня терапія	Не застосовували.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Фармакокінетика</u> -- У цьому дослідженні не проводили фармакокінетичні визначення. <u>Фармакодинаміка</u> -- Відхилення 2-годинного рівня глюкози плазми, відхилення 4-годинного рівня глюкози плазми, площа під кривою 4-годинного рівня глюкози плазми (AUC <sub>g</sub> , 0-4), відхилення AUC 4-годинного рівня глюкози (AUC <sub>ex</sub> , 0-4), максимальне відхилення глюкози плазми, що виникає протягом 0 - 4 годин після приймання дослідної дієти, а також кількість тих, хто реагує на терапію

	(визначається як досягнення середнього значення 2-годинного постпрандіального рівня глюкози плазми < 10 ммоль/л за 2 рази вживання дослідної їжі).
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища та частота гіпоглікемії
18. Статистичні методи	Для аналізу були включені дані всіх рандомізованих пацієнтів. Характеристики пацієнтів були узагальнені за групами послідовностей і загалом. Узагальнення включало описову статистику (середнє, стандартне відхилення, обсяг вибірки, середнє, мінімальне та максимальне значення) для безперервних параметрів або частот і відсотків для інших категоріальних параметрів. Групи послідовностей порівнювали за допомогою двовибіркового t-тесту або тесту хі-квадрат Пірсона. Середнє значення для методу терапії (середнє значення за обома дослідними дієтами для даної терапії) було використано для аналізу первинної змінної ефективності (2-годинна постпрандіальна концентрація глюкози) та вторинних змінних ефективності (відхилення 2-годинного постпрандіального рівня глюкози, AUC 4-годинного постпрандіального рівня глюкози, маса тіла, максимальне відхилення глюкози та відхилення AUC 4-годинного постпрандіального рівня глюкози). Була використана перехресна модель, скоригована на ефект дослідника. Представлено розподіл пацієнтів за категоріями частоти гіпоглікемії.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки
20. Результати ефективності	Покращення постпрандіального глікемічного контролю з інсуліном лізпро 25/75 спостерігали у параметрах відхилення глюкози порівняно з лікуванням 30/70. Пікові значення відхилення 2- і 4-х годинного рівня глюкози були значно меншими після лікування інсуліном лізпро 25/75. Постпрандіальний контроль глюкози, який оцінювали за допомогою рівнів AUC <sub>0-4</sub> , також був значно покращений з інсуліном лізпро 25/75. Вимірянй 2- і 4-годинний постпрандіальний рівень глюкози та параметри AUC <sub>g 0-4</sub> були нижчими для інсуліну лізпро 25/75, хоча статистично не відрізнялись. Це було пов'язано із статистичною різницею у вихідних

	рівнях глюкози натще між лікуваннями.
21. Результати безпеки	Перед рандомізацією дослідження було повідомлено про два серйозних побічних явища. Смертей і припинення лікування через побічні явища не було. Двадцять шість відсотків пацієнтів, які отримували інсулін лізпро 25/75, і 24% пацієнтів, які отримували інсулін людський 30/70, повідомляли про побічні явища. Повідомляли про невелику та подібну кількість випадків гіпоглікемії під час приймання інсуліну лізпро 25/75 або інсуліну людського 30/70 протягом днів споживання дослідної їжі.
22. Висновок (заклучення)	Порівняно з інсуліном людським 30/70, інсулін лізпро 25/75 покращив постпрандіальний контроль глікемії без збільшення випадків гіпоглікемії та з подібною безпекою, коли обидва інсуліни вводили за 5 хвилин до споживання стандартної дослідної їжі, у пацієнтів із діабетом 2 типу.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
 (підпис)  
 (П. І. Б.)

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 25</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/01 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Довгостроковий моніторинг безпеки у пацієнтів, яким проводиться лікування інсуліном Лізпро 25/75; F3Z-МС-ІОІВ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Січень 1999 р. – вересень 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 2 дослідних центри.
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 4, жінок 1, загалом 5
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Створити та переглянути додаткові довгострокові дані про безпеку інсуліну лізпро 25/75.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, непорівняльне розширене

	дослідження
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом 2 типу, які отримували лікування інсуліном лізпро 25/75 та успішно завершили дослідження ІОНІ або дослідження ІОНМ та проживали в країні, де це розширення вимагалось комітетом з етичного огляду. На розсуд дослідника, пацієнти, які не досягли задовільного глікемічного контролю за допомогою інсуліну лізпро 25/75 у першопочатковому дослідженні, були виключені. Пацієнтки, які були вагітні або годували груддю, або які були сексуально активними та не практикували прийнятну форму контролю народжуваності, також були виключені.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% НПЛ), 100 Од/мл. Дозу коригували індивідуально для кожного пацієнта та вводили двічі на день, як зазначено у першопочатковому дослідженні.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовували
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	Аналіз ефективності не проводили.
17. Критерії оцінки безпеки	Представлено загальну кількість побічних явищ для інсуліну лізпро 25/75, виміряну за побічними явищами, що виникли під час лікування.
18. Статистичні методи	Через невелику кількість пацієнтів у цьому дослідженні та його непорівняльний характер представлено лише числові підсумки.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки
20. Результати ефективності	Не застосовується для даного дослідження.
21. Результати безпеки	З 5 пацієнтів, які взяли участь у цьому дослідженні, 4 продовжували, доки спонсор не припинив дослідження через комерційну доступність досліджуваного лікарського засобу. Один пацієнт припинив участь у дослідженні через недостатню ефективність на основі сприйняття лікаря. Смертей не було.

	<p>Припинення приймання через побічні явища не було. Серйозних побічних явищ не було. Один пацієнт повідомив про побічні явища, що виникли під час лікування (за термінами COSTART артралгія, ожиріння та біль).</p> <p>Хоча невелика кількість спостережень обмежує висновки, які можна зробити, ці результати безпеки узгоджуються з результатами інших досліджень безпеки інсуліну лізпро.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Результати безпеки збігаються з результатами інших досліджень безпеки інсуліну лізпро.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 25</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/01 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Інсулін Лізпро 25/75 порівняно з інсуліном людським 30/70 у пацієнтів з діабетом 2 типу. Дослідження F3Z-МС-ІОНУ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	05 січня 1999 р. – 14 жовтня 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 9 дослідних центрів.
9. Кількість досліджуваних	Заплановано 118 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження є порівняння суміші інсуліну лізпро 25/75, що вводиться двічі на день, із людським інсуліном 30/70, що вводиться двічі на день, щодо середнього значення двогодинного постпрандіального відхилення глюкози крові після ранкового та вечірнього приймання їжі



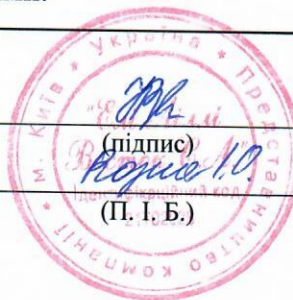
	у хворих на діабет 2 типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне з 2-ма періодами дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом 2 типу, які отримують людський інсулін >120 днів, мають рівень гемоглобіну $A_{1c}$ , виміряний місцевою лабораторією, що в 1,5 рази перевищує верхню межу діапазону нормальних значень за 30 днів до або під час візиту 1.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% НПЛ), постачається в 3 мл картриджах (100 Од/мл)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інсулін людський 30/70 (30% звичайний людський інсулін/70% НПХ), комерційно доступний як суміш людських інсулінів М3 30/70, в 3 мл картриджах (100 Од/мл).
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінювався глікемічний контроль, що визначається за рівнями глюкози крові натще та після їжі на основі домашнього моніторингу глюкози крові.
17. Критерії оцінки безпеки	Усі пацієнти були включені в аналіз безпеки.
18. Статистичні методи	Усі порівняння проводитимуть за допомогою двосторонніх тестів з рівнем значущості 0,05; однак порівняння, що призводять до значення $p$ менше 0,10, також обговорюватимуть як ознаку різниці. Усі довірчі інтервали обчислюватимуть як двосторонні з використанням рівня значущості 95%. Первинною змінною ефективності є середнє 2-годинне постпрандіальне відхилення глюкози крові після ранкового та вечірнього приймання їжі.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки.
20. Результати ефективності	Не застосовуються для даного дослідження.
21. Результати безпеки	Була 1 смерть (порушення кровообігу), 3 припинення через побічні явища (смерть, розлад сну, висип), і не було жодного

	серйозного побічного явища, яке, ймовірно, пов'язане з лікуванням.
22. Висновок (заклучення)	Немає різниці в профілі безпеки між лікуваннями.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МКС 25</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/01 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Чисті суміші суспензії інсуліну Лізпро протаміну (НПЛ) та інсуліну Лізпро за схемою двічі на день при лікуванні діабету Розширене дослідження F3Z-MC-IODI
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	02 жовтня 1996 р. – 23 квітня 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 14 дослідних центрів в 4 країнах.
9. Кількість досліджуваних	63 пацієнти (20 жінок, 43 чоловіків)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Сформувати довгострокові дані про безпеку НПЛ, включаючи вимірювання рівня антитіл до інсуліну.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, мультинаціональне, відкрите, непорівняльне дослідження лікування пацієнтів

	з 1 або 2 типом діабету.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом 1 типу або діабетом 2 типу, які успішно завершили дослідження F3Z-MS-IODI.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: Суспензія інсуліну лізпро протаміну (НПЛ), яка постачається в 10-мл флаконах або 3-мл картриджах — 100 одиниць/мл. Інсулін лізпро (ЛП), який постачається в 10-мл флаконах або 1,5-мл картриджах — 100 одиниць/мл. Самостійно змішані суміші НПЛ і ЛП з дозуванням, які коригують відповідно до метаболічних потреб пацієнта.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовували.
15. Супутня терапія	Не застосовували.
16. Критерії оцінки ефективності	Параметри ефективності не вимірювали.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки базувалася на побічних явищах, вимірюваннях антитіл і загальній дозі інсуліну.
18. Статистичні методи	Проаналізовані всі дані від усіх пацієнтів. Всі порівняння проводили за допомогою двовибіркових тестів з номінальним рівнем значущості 0,05. Узагальнено причини припинення лікування. Побічні ефекти, що виникали під час лікування, були представлені за частотою та відсотками; випадки побічних явищ НПЛ оцінювали за впливом статі та віку за допомогою критерію хі-квадрат. Вимірювання антитіл до інсуліну для кожного типу антитіл, виміряних для обох типів діабету в сукупності, були узагальнені на вихідному рівні та під час кожного візиту, а аналіз змін порівняно з вихідним рівнем проводився з використанням як тестів з одним зразком для окремих візитів, так і моделі повторних вимірювань для оцінки загальних тенденцій. Аналіз взаємозв'язку між зміною дози інсуліну та зміною відсотка зв'язування антитіл проводили з використанням зміни від вихідного рівня до кінцевої точки та зміни від мінімуму до максимуму.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік,	Жінки, чоловіки.

раса, тощо)	
20. Результати ефективності	Не застосовується для цього дослідження.
21. Результати безпеки	<p>Сімдесят шість пацієнтів, які завершили першопочаткове дослідження, мали право взяти участь у розширеному дослідженні. Шістдесят три із 76 (82,9%) були включені в розширене дослідження. Сорок два пацієнти з діабетом 1 типу та двадцять один пацієнт із діабетом 2 типу, які лікувались самостійно змішаними сумішами інсуліну лізпро та НПЛ щонайменше двічі на день протягом 12-місячного першопочаткового дослідження, включені у розширене дослідження. Сорок дев'ять пацієнтів (78%) припинили дослідження, коли спонсор вирішив завершити дослідження, як це дозволено протоколом. Чотирнадцять пацієнтів (22%) припинили дослідження через інші причини. Загалом 125 пацієнто-років впливу досліджували під час цього розширеного дослідження тривалістю до 30 місяців. Оскільки під час розширеного дослідження не проводилось порівняльного лікування, не проводили жодного аналізу за будь-яким із обговорюваних параметрів. П'ять пацієнтів повідомили принаймні про 1 серйозне побічне явище. Жодне з серйозних побічних явищ, про які повідомляли, не було несподіваним і, можливо, причинно-наслідковим по відношенню до досліджуваного лікарського засобу. Два пацієнти повідомили про серйозні явища, пов'язані з діабетом або терапією інсуліном. Під час дослідження не повідомляли про смерть, а також ніхто з пацієнтів не припиняв дослідження через побічне явище. Сорок п'ять (71,4%) пацієнтів, які отримували інсулін лізпро + НПЛ, повідомили про одне або декілька побічних явищ, що виникли під час лікування. Синдром грипу, риніт, хірургічна процедура, бронхіт, інфекція та біль - найчастіші побічні явища. Шістнадцять жінок (16/20, 80%) та двадцять дев'ять чоловіків (29/43, 67,4%) повідомили про одне або більше побічних явищ, що виникли під час лікування. Статистично значно більший відсоток жінок порівняно з чоловіками повідомили про принаймні 1 побічне явище на шкірі та придатках і в сечостатевоїх системах організму. Аналіз впливу статі не показав статистично значущих різниць для будь-якого конкретного явища.</p>

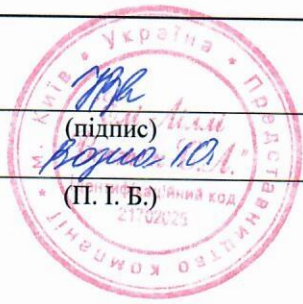
Вісім пацієнтів (8/10, 80%) віком 65 років і старше та 37 пацієнтів (37/53, 69,8%) віком до 65 років повідомили про одне або більше побічних явищ, що виникли під час лікування. Статистично достовірно вища частка пацієнтів віком від 65 років повідомляли про явища в системах організму, на шкірі та придатках і щодо особливих відчуттів, а також про синдром грипу при конкретному явищі. Вимірювання антитіл до інсуліну для перехресно реактивних антитіл (CRA), інсуліноспецифічних антитіл (ISA) та зв'язування з інсуліном лізпро-специфічних антитіл (LSA) оцінювали як за вихідним рівнем візиту 9 (останній візит першопочаткового дослідження), так і за вихідним рівнем візиту 2 (рандомізований візит першопочаткового дослідження). Представлені як фактичні зміни, так і зміни від вихідного рівня. Незалежно від того, який вихідний рівень використовували, під час розширеного дослідження для CRA не спостерігали статистично значущих змін. Коли візит 9 використовували як вихідний рівень, статистично значущих різниць у LSA не спостерігали; однак, було невелике статистично значуще збільшення зв'язування ISA під час візиту 101 (середня зміна + 0,24%,  $p=0,050$ ) та у кінцевій точці (середня зміна + 0,34%,  $p=0,038$ ). Ці статистично значущі різниці не вважалися клінічно значущими. Середні значення ISA були дуже близькими до верхньої межі нормального діапазону значень або нижче неї (0,80%) протягом усього періоду розширеного дослідження. Коли візит 2 використовували як вихідний рівень, статистично значущих різниць у ISA не було; однак було невелике статистично значуще збільшення зв'язування LSA під час візиту 103 (середня зміна + 0,17%,  $p=0,004$ ), візиту 104 (середня зміна + 0,18%,  $p=0,010$ ) та у кінцевій точці (середня зміна + 0,12%,  $p=0,022$ ). Ці статистично значущі різниці не вважалися клінічно значущими. Середні значення LSA були значно нижчими за верхню межу нормального діапазону значень (0,85%) протягом усього періоду розширеного дослідження. Кількість і відсоток пацієнтів з мультиплікативним збільшенням рівнів зв'язування антитіл від вихідного рівня до кінцевої точки протягом періоду розширеного дослідження були невеликими для кожного типу антитіл. Регресійний аналіз не показав жодної статистично значущої позитивної кореляції між збільшенням зв'язування антитіл

	та зміною дози інсуліну.
22. Висновок (заключення)	<p>Здійснено порівняльний загальний глікемічний контроль і встановлено безпеку самостійно змішаних сумішей інсуліну лізпро + НПЛ і самостійно змішаних сумішей інсуліну людського звичайного + НПХ у 12-місячному першопочатковому дослідженні. На підставі огляду побічних явищ, про які повідомляли під час розширеного дослідження, здається, що тривале лікування інсуліном лізпро + НПЛ (30 місяців) не збільшує частоту побічних явищ, пов'язаних з діабетом або інсулінотерапією. У цьому розширеному дослідженні рівні зв'язування антитіл до інсуліну залишалися стабільними, демонструючи, що терапія, яка складається із самостійно змішаних сумішей інсуліну лізпро + НПЛ, не є імуногенною та може безпечно застосовуватися при тривалому лікуванні діабету.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 25</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/01 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багаторазові ін'єкції інсуліну Лізпро та інсуліну Лізпро 25/75 порівняно з багаторазовими ін'єкціями звичайного людського інсуліну та попередньо змішаного людського інсуліну 30/70 у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу; Дослідження F3Z-SP-IOMC
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	02 березня 1999 р. – 16 грудня 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 4 дослідних центри.
9. Кількість досліджуваних	41 пацієнт, 25 чоловіків і 16 жінок.
10. Мета та вторинні цілі клінічного	Первинною метою є порівняння ефектів



випробування	інсуліну лізпро (ЛП) та інсуліну лізпро 25/75 (25/75), що вводяться у вигляді багаторазових ін'єкцій, зі звичайним людським інсуліном та попередньо змішаним людським інсуліном 30/70 (30/70), що вводяться у вигляді багаторазових ін'єкцій, у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу щодо контролю глікемії протягом дня, який визначається за допомогою самостійного моніторингу рівня глюкози крові.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, перехресне, відкрите, порівняльне, пілотне дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом 1 типу, які отримували інсулін щонайменше 2 місяці за схемою багаторазових ін'єкцій, з HbA1c < 150% верхньої межі діапазону нормальних значень, визначеного місцевою лабораторією.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% НПЛ), який постачається в 3 мл (100 Од/мл) попередньо заповнених ручках.  Інсулін лізпро (також відомий як Хумалог), який постачається в 3 мл (100 Од/мл) попередньо заповнених ручках.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	30/70 попередньо змішана суміш людського інсуліну (також відомий як Хумулін 30/70), який постачається в 3 мл (100 одиниць/мл) попередньо заповнених ручках.  Звичайний людський інсулін (також відомий як Хумулін звичайний), який постачається в 3 мл (100 одиниць/мл) попередньо заповнених ручках.
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується для цього дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища.
18. Статистичні методи	Усі порівняння проводитимуть за допомогою двосторонніх тестів з номінальним рівнем значущості 0,05; однак порівняння, що призводять до значення р менше 0,10, також будуть обговорювати як ознаку різниці. Усі довірчі інтервали обчислюватимуть як двосторонні з використанням рівня значущості 95%.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки.
20. Результати ефективності	Не застосовується для цього дослідження.
21. Результати безпеки	Станом на 15 січня 2000 р. у цьому дослідженні не було смертей, припинення лікування через побічні явища або серйозні, можливо, причинно-наслідкові побічні явища.
22. Висновок (заклучення)	Немає різниці в профілі безпеки між лікуваннями.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

### ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 25</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/01 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Інсулін Лізпро 50/50 та інсулін Лізпро 25/75: Порівняння з інсуліном людським 50/50 і інсуліном людським 30/70, які вводилися пацієнтам з діабетом двічі на день; Дослідження F3Z-MS-IODM
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Жовтень 1996 р. – липень 1997 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 19 дослідних центрів у 5 країнах.
9. Кількість досліджуваних	124 включено; 100 рандомізовано. Чоловіків 64, жінок 60

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняти схеми введення інсуліну лізпро 50/50 перед ранковим прийманням їжі та інсуліну лізпро 25/75 перед вечірнім прийманням їжі зі схемою, що складається з людського інсуліну 50/50, що вводиться перед ранковим прийманням їжі, та людського інсуліну 30/70, що вводиться перед вечірнім прийманням їжі з огляду на метаболічний контроль, визначений за допомогою вимірювання HbA1c у пацієнтів з цукровим діабетом I або II типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, перехресне, відкрите, порівняльне дослідження.
12. Основні критерії включення	Усі пацієнти мали цукровий діабет протягом принаймні 2 років, були віком від 18 до 70 років, які отримували людський інсулін двічі на день протягом щонайменше 120 днів і дали інформовану згоду перед дослідженням.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 50/50 (50% інсулін лізпро/50% НПЛ) (100 Од/мл). Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% НПЛ) (100 Од/мл).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інсулін людський 50/50 (50% звичайний людський інсулін і 50% НПХ інсулін людський, ін'єкція, Фармакопея США (USP) [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл). Інсулін людський 30/70 (30% звичайний людський інсулін і 70% НПХ інсулін людський, ін'єкція, Фармакопея США (USP) [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл).
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка ефективності була заснована на контролі глікемії (HbA1c, 8-точковому профілі глюкози крові та кількості, частоті та часу гіпоглікемічних випадків), досягнутому пацієнтами протягом періоду дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	В аналіз безпеки були включені усі пацієнти. Оцінювали побічні явища, лабораторні показники та антитіла до інсуліну.

18. Статистичні методи	Аналіз вимірювань ефективності, порівнюючи групи лікування, проводили за допомогою аналізу дисперсійної моделі. Ця модель включала ефекти лікування, країну та їх взаємодію під час кожного візиту та в кінцевій точці (останнє вимірювання, що спостерігали для кожного пацієнта) в межах кожного періоду та місяця терапії (сумісно два періоди), використовуючи дані усіх пацієнтів, рандомізованих у цьому дослідженні. Також було проведено порівняння в межах лікування, що досліджувало зміни порівняно з вихідним рівнем. Порівняння лікування проводили для різних параметрів безпеки.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки віком від 18 до 70 років
20. Результати ефективності	<p>Вимірювання ранішнього постпрандіального рівня глюкози крові були нижчими після лікування 50/50, а вечірні 2-годинні постпрандіальні відхилення глюкози крові були нижчими після лікування 25/75. Нічний контроль глікемії після введення 25/75 або 30-70, як показують вимірювання рівня глюкози крові перед сном, о 03:00 та вранці перед їжею, був подібним між групами лікування.</p> <p><u>Фармакокінетика:</u> Фармакокінетичні оцінки 50-50 і 50/50 в одинадцяти пацієнтів з діабетом I типу показали, що більш швидке всмоктування та вищі концентрації ІРІ натще досягаються з 50/50.</p> <p><u>Глюкодинаміка:</u> Більше, ніж очіувалося, зниження рівня глюкози протягом раннього постпрандіального періоду (до 5 годин після їжі) і субоптимальний пізній контроль глюкози (понад 5 годин) спостерігали при застосуванні обох лікарських засобів як 50/50, так і 50-50.</p>
21. Результати безпеки	На основі аналізу побічних явищ, випадків, частоти та характеристик гіпоглікемії, а також клінічних лабораторних аналізів і вимірювань антитіл до інсуліну схема, що складається з 50/50 + 25/75, має профіль безпеки, який не відрізняється від схеми 50-50 + 30-70 людського інсуліну.

22. Висновок (заключення)	Інсулін лізпро 50/50, що вводили безпосередньо перед ранковим прийманням їжі, та інсулін лізпро 25/75, що вводили безпосередньо перед вечірнім прийманням їжі, асоціювали із загальним глікемічним контролем, аналогічний тому, що досягається при застосуванні подібних доз людського інсуліну 50-50 і 30-70, введених за 30 хвилин до відповідної їжі.
---------------------------	--

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(підпис)  
\_\_\_\_\_

(П. І. Б.)  
\_\_\_\_\_

