

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	Лізпро 75/25 перед прийманням їжі плюс Хумулін Н перед сном: порівняння з Хумуліном Р перед прийманням їжі плюс Хумулін Н перед сном у пацієнтів із діабетом I типу; F3Z-MC-IODL (розширене)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 15 травня 1996 р. до 24 березня 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 10 дослідних центрів у 3 країнах.
9. Кількість досліджуваних	75 пацієнтів: 33 жінки/42 чоловіки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Отримати довгострокові дані про безпеку застосування лізпро 75/25, включаючи вимірювання рівня антитіл до інсуліну.

11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, мультинаціональне, відкрите, непорівняльне дослідження у пацієнтів із діабетом I типу.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з 1 типом діабету, які успішно закінчили дослідження F3Z-MC-IODL.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Інсулін лізпро 75/25 (75% інсуліну лізпро/25% НПЛ) постачається у флаконах по 10 мл або картриджах по 3 мл —100 одиниць/мл.</p> <p>75/25 приймали перед їжею.</p> <p>Людський інсулін НПХ (матеріал клінічних випробувань Хумулін Н) постачається у флаконах по 10 мл або картриджах по 1,5 мл і 3 мл — 100 одиниць/мл.</p> <p>Людський НПХ приймали перед сном, з дозуванням, що регулюється відповідно до метаболічних потреб пацієнта.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Параметри ефективності не вимірювали.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки безпеки базувалися на побічних явищах і вимірюваннях антитіл у сироватці крові.
18. Статистичні методи	<p>Були проаналізовані всі дані усіх пацієнтів. Усі порівняння проводилися за допомогою двосторонніх тестів з номінальним рівнем значущості 0,05. Узагальнено причини припинення.</p> <p>Побічні явища, які виникли внаслідок лікування, були представлені за частотою та відсотками; випадки побічних явищ для лізпро 75/25 оцінювали на предмет впливу статі за допомогою тесту хі-квадрат. Вимірювання антитіл до інсуліну для кожного вимірюваного типу антитіл були узагальнені на вихідному рівні та при кожному візиті, а також виконано аналіз змін від вихідного рівня, використовуючи як одновибіркові тести для окремих візитів, так і модель повторних вимірів, щоб оцінити загальні тенденції з послідовністю лікування першопочаткового дослідження як чинника.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки
20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	<p>Сімдесят п'ять пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу завершили першопочаткове дослідження та були включені до розширеного. Тридцять сім з цих пацієнтів отримували лікування інсуліном лізпро 75/25 + НПХ протягом 3-х місяців з подальшим лікуванням звичайним людським інсуліном + НПХ протягом 3 місяців. Решта тридцять вісім пацієнтів отримали зворотну послідовність лікування під час першопочаткового протоколу. Шістдесят три пацієнти (84,0%) припинили розширене дослідження, коли спонсор вирішив припинити дослідження, як це дозволено протоколом. Дванадцять пацієнтів (16,0%) припинили лікування через інші причини.</p> <p>Усього під час цього розширеного дослідження тривалістю до 36 місяців було досліджено 170 пацієнт-років впливу. Оскільки під час розширеного дослідження не було порівняльного лікування, не проводили жодного аналізу за допомогою обробки будь-якого з обговорюваних параметрів. Вісім пацієнтів повідомили щонайменше про 1 серйозне побічне явище. Жодне із зареєстрованих серйозних побічних явищ не було несподіваним і, можливо, причинно-наслідковим чином пов'язане з досліджуваним препаратом. Більш того, жодне із серйозних побічних явищ, ймовірно, не було пов'язане з діабетом або вживанням інсуліну. Три пацієнтки припинили лікування через побічне явище: новоутворення молочної залози (1 пацієнтка), карцинома молочної залози (1 пацієнтка) та незапланована вагітність (1 пацієнтка). Під час дослідження про випадки смерті не повідомляли.</p> <p>П'ятдесят чотири (72,0%) пацієнти розширеного дослідження повідомили про одне чи кілька побічних явищ, що виникли під час лікування. Синдром грипу, хірургічне втручання, бронхіт і випадкова травма були найбільш поширеними побічними явищами.</p> <p>Двадцять три жінки (23/33, 69,7%) та тридцять один чоловік (31/42, 73,8%) повідомили про щонайменше одне чи кілька побічних явищ,</p>

	<p>що виникли під час лікування. Статистично значно більший відсоток жінок, ніж чоловіків, повідомив про щонайменше 1 несприятливе явище як в ендокринній, так і в сечостатевої системах організму. Аналіз впливу статі не виявив статистично значущих відмінностей для будь-якого конкретного явища.</p> <p>Вимірювання антитіл до інсуліну для перехресно-реагуючих антитіл (CRA), інсуліноспецифічних антитіл (ISA) та зв'язування антитіл з лізпро-специфічним інсуліном (LSA) оцінювали, використовуючи як вихідний рівень візит 2, так і вихідний рівень візит 10. Були представлені як фактичні значення, так і зміна від вихідного рівня. Незалежно від того, який вихідний рівень був використаний, під час розширеного дослідження CRA чи ISA не було виявлено статистично значущих змін. Було виявлено невелике статистично значуще збільшення зв'язування LSA у кінцевій точці, коли візит 2 використовувався як вихідний (середня зміна +0,18%, <math>p &lt; 0,001</math>), але не тоді, коли візит 10 використовувався як вихідний (середня зміна +0,12%, <math>p = .241</math>). Ця статистично значуща різниця не вважалася клінічно значущою. В цілому, середній рівень антитіл з часом залишався незмінним.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Було встановлено порівняльний загальний глікемічний контроль і безпеку між інсуліном лізпро 75/25 + НПХ і звичайним людським інсуліном + НПХ у першопочатковому дослідженні. Огляд побічних явищ, про які повідомляли під час розширеного дослідження, показує, що тривале лікування інсуліном лізпро 75/25 + НПХ (30-36 місяців), схоже, не збільшує частоту побічних явищ, пов'язаних з діабетом або інсулінотерапією. У цьому розширеному дослідженні рівень зв'язування антитіл з інсуліном залишався стабільним, що демонструє, що терапія, що складається з інсуліну лізпро 75/25 + НПХ, не є імуногенною та може бути безпечно використана для тривалого лікування діабету.</p>

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, кодований номер клінічного випробування	Інсулін лізпро 25/75 порівняно з людським інсуліном 30/70 після стандартного досліджуваного харчування у пацієнтів з діабетом I типу; Дослідження F3Z-MC-IOFX
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	11 липня 1997 р. - 18 червня 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	39 пацієнтів були включені, 14 чоловіків і 25 жінок
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняння постпрандіальної глюкодинамічної відповіді після введення інсуліну лізпро 25/75 безпосередньо перед

	стандартним досліджуваним харчуванням з людським інсуліном 30/70, що вводився за 30 хвилин до ідентичного досліджуваного харчування у пацієнтів з діабетом I типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, двостороннє перехресне дослідження. Стабілізація глюкози була досягнута перед вживанням стандартного досліджуваного харчування на обід.
12. Основні критерії включення	У включених у дослідження пацієнтів був діагностований цукровий діабет I типу за допомогою вимірювання C-пептиду в сироватці крові натще, і вони отримували інсулінову терапію щонайменше 1 рік до початку дослідження. До дослідження було включено тридцять дев'ять пацієнтів. Дані 31 з 39 пацієнтів були включені в остаточний аналіз.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% суспензія інсуліну лізпро протаміну) Постачається у 10 мл флаконах – 100 одиниць/мл.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інсулін людський 30/70 (матеріал клінічного випробування). Постачається у 10 мл флаконах – 100 одиниць/мл. Одноразовий вплив досліджуваного харчування на кожен інсулін.
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Визначені фармакокінетичні параметри включали площу під кривою концентрації інсуліну сироватки крові в залежності від часу (AUC), максимальну концентрацію інсуліну ( $C_{max}$ ) та час досягнення максимальної концентрації ( $t_{max}$ ). Вимірювання рівня глюкози крові після стандартного харчування були використані для оцінки глюкодинамічної відповіді. На основі цих вимірювань були розраховані максимальна концентрація глюкози, час досягнення максимальної концентрації глюкози, максимальне відхилення глюкози від вихідного рівня та час досягнення максимального відхилення глюкози.

17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки безпеки включали повідомлення про побічні явища.
18. Статистичні методи	Для порівняння фармакокінетичних і глюкодинамічних параметрів між лікуваннями було застосовано дисперсійний аналіз. На основі незбалансованого двоперіодного перехресного дослідження статистична модель включала послідовність, період і лікування як фіксовані фактори та пацієнта, вкладеного в послідовність, як випадковий ефект. Окрім того, для деяких фармакодинамічних параметрів було додано вихідний рівень глюкози крові як коваріант. Різниці одного ступеня свободи були побудовані для отримання оцінок ефектів лікування. У всіх аналізах були використані середньоквадратичні значення.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки
20. Результати ефективності	Протягом усього періоду дослідження не спостерігалось клінічно значущого збільшення рівня антитіл до інсуліну. Постпрандіальні глюкодинамічні профілі, які спостерігалися при застосуванні інсуліну лізпро 25/75 безпосередньо перед їжею та людського інсуліну 30/70, що вводився за 30 хвилин до їжі, були подібними у пацієнтів з діабетом I типу. Порівняння фармакокінетичних параметрів інсуліну лізпро 25/75 і людського інсуліну 30/70 показало, що інсулін лізпро 25/75 всмоктується швидше, а максимальні концентрації були подібними для цих двох видів лікування. Різниці у випадках гіпоглікемії між групами лікування не спостерігали. Можливо, доза інсуліну лізпро 25/75 та людського інсуліну 30/70 була занадто низькою, щоб адекватно контролювати рівень глюкози крові після стандартного досліджуваного харчування.
21. Результати безпеки	Протягом усього періоду дослідження не повідомляли про серйозні побічні явища.
22. Висновок (заключення)	Інсулін лізпро 25/75 мав подібний профіль безпеки до людського інсуліну 30/70. Інсулін лізпро 25/75 швидше всмоктується порівняно з людським інсуліном 30/70.

	<p>Глюкодинамічний контроль, що забезпечується інсуліном лізпро 25/75, який вводиться безпосередньо перед їжею, є аналогічний такому ж контролю за допомогою людського інсуліну 30/70, що вводиться за 30 хвилин до їжі, коли однакові дози кожного лікарського засобу вводяться після стандартного досліджуваного харчування.</p>
--	--

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	Інсулін Лізпро 25/75 двічі на день проти НІХ інсуліну людського двічі на день при лікуванні діабету 2 типу Дослідження F3Z-MC-IOGQ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Листопад 1997 р. - Листопад 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 10 центрів дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Загалом рандомізовано: (жінок 39, чоловіків 27) 66 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Первинна:</i> Порівняти інсуліну лізпро 25/75, що дається двічі на день, з НІХ інсуліном людським, що дається двічі на день, з урахуванням глікемічного контролю протягом дня, що визначається домашнім моніторингом

	<p>глюкози.</p> <p><i>Вторинна:</i> Порівняти два способи лікування щодо гемоглобіну A1c; кількість, частоту та терміни гіпоглікемічних випадків; потреби в дозі інсуліну; перекуси, масу тіла, побічні явища, задоволеність і переваги лікування пацієнтів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, перехресне, відкрите, порівняльне дослідження
12. Основні критерії включення	<p>Діагноз: Цукровий діабет 2 типу (класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я [ВООЗ]). Критерії включення: Цукровий діабет 2 типу, вік від 35 до 70 років, використання інсуліну середньої тривалості дії двічі на день протягом щонайменше 2 місяців до вступу в дослідження, гемоглобін A1c &gt; 8,0% за даними центральної лабораторії, рівень постпрандіальної глюкози крові &gt; 10 ммоль/л принаймні три рази протягом попереднього місяця перед вступом у дослідження, дотримання дієти для діабету та терапії інсуліном, пацієнт здатний та бажає проводити самоконтроль рівня глюкози крові та вести щоденник пацієнта, підписати інформовану згоду. Тимчасові критерії включення: Наявність постпрандіального 2-годинного рівня глюкози крові <math>\geq 10</math> ммоль/л принаймні один раз під час кожного із семиточкових профілів глюкози в крові, або після ранкового або вечірнього приймання їжі, що проводиться у 2 непослідовні дні 1 тиждень перед візитом 2.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Дозування визначали, виходячи з індивідуальних потреб пацієнта, для досягнення цілей: рівень глюкози крові натще і перед їжею <math>\leq 7,8</math> ммоль/л (<math>\leq 140</math> мг/дл) та підтримка постпрандіального 2-годинного рівня глюкози <math>\leq 10</math> ммоль/л (<math>\leq 180</math> мг/дл). Досліджуваний лікарський засіб: Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% НПЛІ).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Лікування препаратом порівняння: НПЛІ інсулін людський.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Семиточкові профілі глюкози крові, вимірювання гемоглобіну A1c, випадки гіпоглікемії, потреби в дозі інсуліну, перекуси

	та маса тіла, задоволеність і переваги лікування пацієнта.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища.
18. Статистичні методи	Було проведено аналіз намірів для лікування, який включав усі дані всіх пацієнтів згідно з лікуванням, яке вони отримували. Останній перенесений візит був первинним аналізом. Усі порівняння проводили дисперсійним аналізом (ANOVA) для перехресних випробувань з параметричним і непараметричним аналізом, використовуючи двовибіркові тести з рівнем значущості 0,05.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки; Вік 35-70 років
20. Результати ефективності	Середній рівень гемоглобіну A1c був статистично достовірно нижчим на абсолютне значення 0,23% після лікування інсуліном лізпро 25/75 (8,36% [95% ДІ: 8,19, 8,52]) порівняно з НПХ інсуліном людським (8,59% [95% ДІ: 8,43, 8,75]; $p = 0,043$ ). Під час лікування інсуліном лізпро 25/75 ранкові та вечірні постпрандіальні 2-годинні відхилення глюкози крові та абсолютні ранкові та вечірні постпрандіальні 2-годинні рівні глюкози крові також були значно нижчими. Крім того, рівні глюкози крові перед обідом і о 15:00 були значно нижчими під час лікування інсуліном лізпро 25/75, тоді як рівні глюкози крові натще були значно вищими порівняно з рівнями, отриманими під час лікування НПХ інсуліном людським. Не було різниці між лікуваннями в загальній добовій дозі інсуліну (25/75, 0,62 [95% ДІ: 0,60, 0,63] Од/кг; НПХ, 0,61 [95% ДІ: 0,59, 0,62] Од/кг, $p=0,246$ ). Не було різниці між лікуваннями у скоригованій середній швидкості гіпоглікемії, визначеної як симптоми або глюкоза крові.
21. Результати безпеки	Під час дослідження смертей не було. П'ять пацієнтів повідомили про серйозні побічні явища, один з яких призвів до того, що один пацієнт достроково припинив дослідження (Пацієнт 602-6030; фактичний термін: вірусний синдром). Жодне з серйозних побічних явищ не вважалось випадково пов'язаним з інсуліном лізпро 25/75. Не було серйозних клінічно значущих побічних явищ.

	Огляд побічних явищ, що виникли під час лікування, не виявив жодних значних проблем з безпекою.
22. Висновок (заключення)	HbA1c був нижчим після лікування інсуліном 25/75 порівняно з НПХ інсуліном людським. Ранкові та вечірні постпрандіальні 2-годинні рівні глюкози теж були значно нижчими.

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	Довготривалий моніторинг безпеки у пацієнтів, які отримували суміш інсуліну Лізпро 25/75 двічі на день: розширене дослідження безпеки F3Z-МС-IODK(b) і F3Z-МС-IOFC(b). Дослідження F3Z-МС-IODK(b)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Серпень 1996 р. - Травень 2000 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 14 дослідних центрів у 4 країнах
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 28, Жінок 32; Загалом 60.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Сформувані додаткові довгострокові дані про безпеку суміші інсуліну лізпро 25/75.

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, однократне просте розширене дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом 1 і 2 типу, які отримували лікування інсуліном лізпро 25/75 та успішно завершили дослідження F3Z-МС-IODK(b). На розсуд дослідника, пацієнти, які не досягли задовільного контролю рівня глюкози на рівні інсуліну лізпро 25/75 у першопочатковому дослідженні, були виключені. Також були виключені жінки, які були вагітними чи сексуально активними та не практикували прийнятну форму контролю за народжуваністю.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% суспензії інсуліну лізпро протаміну), 100 Од/мл, постачається в 3-мл картриджах.</p> <p>Вводиться двічі на день з дозуванням, скоригованим відповідно до метаболічних потреб пацієнта.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння: суміш інсуліну людського звичайного 20/80; п/ш
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Під час цього розширеного дослідження не було зібрано жодних даних про ефективність.
17. Критерії оцінки безпеки	Представлено частоту побічних явищ, що виникли під час лікування, та результати вимірювання антитіл до інсуліну.
18. Статистичні методи	Дані всіх пацієнтів були включені в аналізи на вихідному рівні (кінцева точка першопочаткового дослідження), під час кожного візиту та в кінцевій точці (останнє спостереження під час розширеного дослідження). Узагальнено причини припинення дослідження. Частота побічних явищ, які виникли при лікуванні, представлена з використанням як частоти випадків для кожного терміну явища, про який повідомляється, так і відсотка від загальної кількості пацієнтів, які зазнали кожного явища. Первинним аналізом антитіл до інсуліну була зміна від вихідного рівня до кінцевої точки. Під час кожного візиту проводилося додаткове порівняння з вихідним


	рівнем. Усі порівняння проводили за допомогою двовибіркового критерію з номінальним рівнем значущості 0,05.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	32 жінки та 28 чоловіків взяли участь у цьому дослідженні. Середній вік становив 48,8 років, середній індекс маси тіла - 25,1 кг/м <sup>2</sup> , а середня тривалість діабету - 13,5 років.
20. Результати ефективності	Під час цього розширеного дослідження не було зібрано жодних даних про ефективність.
21. Результати безпеки	Середня тривалість впливу інсуліну лізпро 25/75 під час розширеного дослідження становила 956,2 дня. Загальний вплив інсуліну лізпро 25/75 становив 157,1 пацієнт-років. З 60 пацієнтів, які взяли участь у цьому розширеному дослідженні, 35 пацієнтів (58,3%) повідомили про одне або декілька побічних явищ, що виникли під час лікування. Хірургічна процедура (7 пацієнтів; 11,7%), гіпоглікемічна реакція (5 пацієнтів; 8,3%) і ураження сітківки (4 пацієнти; 6,7%) були найчастіше повідомленими побічними явищами, що виникли під час лікуванні. Смертей не було. Загалом 13 пацієнтів (21,7%) повідомили принаймні про одне серйозне побічне явище. З пацієнтів із серйозними побічними явищами 1 пацієнт припинив лікування через стенокардію спокою. Серед усіх побічних явищ
22. Висновок (заключення)	Ці результати не вказують на будь-які проблеми з безпекою, пов'язані з тривалим вживанням інсуліну лізпро 25/75.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(підпис)  
*Ворона І.О.*  
(П. І. Б.)  
Ідентифікаційний код  
21702025



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	Введення суспензії інсуліну Лізпро протаміну (НПЛ), інсуліну 25/75 і 50/50: Порівняння із введенням НПХ людського пацієнтам із діабетом I типу.  Дослідження F3Z-MC-IOGI
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	Червень 1997 р. - Жовтень 1997 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Був один центр дослідження.
9. Кількість досліджуваних	10 Чоловіків, 2 Жінок; 12 Загалом.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідити фармакокінетику та фармакодинаміку суспензії інсуліну лізпро протаміну (НПЛ), інсуліну лізпро 25/75, інсуліну лізпро 50/50 та Хумуліну Н (НПХ) у



	пацієнтів із цукровим діабетом I типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, рандомізоване, 3-вимірне збалансоване неповне блочне дослідження, в якому взяли участь 12 пацієнтів із цукровим діабетом I типу.
12. Основні критерії включення	У дослідженні взяли участь пацієнти з діабетом I типу та негативною (<0,3 нМ) концентрацією С-пептиду в сироватці крові натще. Усі пацієнти застосовували інтенсивну інсулінотерапію. Включені пацієнти регулярно контролювали рівень глюкози в крові принаймні за 60 днів до вступу в дослідження. Загальна добова доза інсуліну не перевищувала 2,0 Од/кг.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: НПЛ 0,3 Од/кг; 100 Од/мл; інсулін 25/75 0,3 Од/кг; 100 Од/мл; інсулін 50/50 0,3 Од/кг; 100 Од/мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння НПХ 0,3 Од/кг; 100 Од/мл
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Фармокінетика:</b> Максимальна концентрація лікарського засобу (<math>C_{max}</math>) та час, коли ці концентрації з'явилися після введення (<math>t_{max}</math>), і площа під кривою концентрації сироватки в залежності від часу (<math>AUC_0^{t'}</math>) з моменту дозування (час = 0) до повернення до вихідного рівня (<math>t'</math>) були основними параметрами інсуліну лізпро протаміну (LY275585 [P]) F3Z-MC-IOGI Первинні параметри синопсису. Крім розрахунків <math>AUC_0^{t'}</math>, були розраховані часткові AUC від 0 до 5 годин після дозування (<math>AUC_0^5</math>) та від 5 годин до повернення до вихідного рівня (<math>AUC_5^{t'}</math>).</p> <p><b>Глюкодинаміка:</b> Середні вимірювання рівня глюкози крові розраховували від 0 до 3, від 3 до 6, від 6 до 9, від 9 до 12, від 12 до 15 та від 15 до 19 годин після введення, причому останнє вимірювання відображало середнє значення за 4 години. Крім того, розраховували 8-годинний середній рівень глюкози в крові (від 0 до 8 годин після дозування). Зі швидкості інфузії глюкози, необхідної для підтримання евглікемії, були задокументовані максимальна швидкість інфузії (<math>R_{max}</math>, мг/хв) та час до максимальної</p>

	швидкості інфузії ( $TR_{\max}$ , год). Було зафіксовано сукупну кількість інфузійної глюкози під час збору даних ( $G_{\text{tot}}$ , gm, до зупинки затискача).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювались побічні явища та життєво важливі ознаки.
18. Статистичні методи	Для порівняння фармакокінетичних і глюкодинамічних показників між лікуваннями застосовували дисперсійний аналіз. На основі збалансованого неповного блочного дизайну статистична модель включала лікування як фіксований фактор, а пацієнта як випадковий ефект. Крім того, вихідний рівень глюкози в крові додавали як коваріат для показників глюкодинаміки. Для перевірки апріорних порівнянь були побудовані контрасти єдиного ступеня свободи. Аналіз проводили для всіх пацієнтів, які зареєструвались і завершили протокол. У всіх аналізах використовували значення найменшого квадрата.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки; Вік 23-42 роки
20. Результати ефективності	Протягом досліджуваного періоду не спостерігалось клінічно значущого збільшення вимірювань антитіл до інсуліну. Спостерігали лінійну залежність між двома глюкодинамічними параметрами ( $R_{\max}$ , ${}^0_5G_{\text{tot}}$ ) та відсотком розчинного інсуліну лізпро, присутнього у всіх лікарських формах, що містять лізпро. $TR_{\max}$ не суттєво відрізнявся між інсулінами 25/75 і 50/50, а також між інсуліном 25/75 і НПЛ, але був значно коротшим для інсулінів 25/75 і 50/50 порівняно з НПЛ. Позитивний лінійний зв'язок спостерігався між двома фармакокінетичними параметрами ( $C_{\max}$ , $AUC_0^5$ ) та відсотковим співвідношенням розчинного інсуліну лізпро у всіх лікарських формах, що містять інсулін лізпро. Взаємозв'язок між відповідними фармакокінетичними та глюкодинамічними параметрами ( $C_{\max}$ і $R_{\max}$ , $AUC_0^5$ і ${}^0_5G_{\text{tot}}$ ), змодельований у здорових осіб, передбачав результати у пацієнтів із діабетом I типу.
21. Результати безпеки	Про серйозні побічні явища протягом періоду дослідження не повідомляли.

22. Висновок (заключення)

Фармакокінетичні та глюкодинамічні профілі, що спостерігаються при НПЛ, інсуліні 25/75 і 50/50 у пацієнтів з діабетом I типу, узгоджуються з тими, що спостерігаються у здорових пацієнтів. Спостережувані фармакокінетичні та глюкодинамічні відмінності між НПЛ і інсуліном 25/75 та між інсуліном 25/75 і інсуліном 50/50 відповідають вимогам до сумішей інсуліну у проєкті керівництва щодо діабетичних сполук. Клемп-тести, проведені у здорових осіб, передбачають активність інсуліну у пацієнтів з діабетом I типу.

73

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	Фармакокінетика вільної суміші інсуліну Лізпро та суспензії протаміну інсуліну Лізпро; F3Z-MC-IOCM
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Травень 1995 р. – серпень 1995 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків: 3, жінок: 7, загалом: 10; вік: 21-30, включно
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти фармакокінетику інсуліну лізпро, суспензії протаміну інсуліну лізпро (НПЛ) та миттєвоприготовлених сумішей інсуліну лізпро/НПЛ. По-друге, отримати попередні ознаки імуногенетичної відповіді на НПЛ шляхом вимірювання антитіл до інсуліну.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, збалансоване неповноблочне,

	відкрите, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 років і старші. Учасники відповідали критеріям Національної групи даних про діабет щодо нормальної толерантності до глюкози. Пацієнти не мали в анамнезі цукрового діабету, захворювань шлунково-кишкового тракту або печінки, атопії або алергії на ліки або серцево-судинних захворювань. Учасники не мали порушень функції печінки або нирок, як було оцінено клінічними лабораторними дослідженнями та фізичним оглядом.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суспензія протаміну інсуліну Лізпро (100 Од/мл); НПІІ); інсулін лізпро (100 Од/мл). Ці два лікарські засоби змішували безпосередньо перед введенням дози у 3 співвідношеннях: 25, 50 і 75% інсуліну лізпро з НПІІ.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Дози 0,3 Од/кг 100% НПІІ і 100% інсулін лізпро.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Фармакокінетика та глюкодинаміка:</u> Використовували фармакокінетичні показники – максимальну концентрацію інсуліну (PI) ( $C_{max}$ ), час досягнення $C_{max}$ ( $t_{max}$ ) і площу під кривою залежності концентрації в сироватці від часу (AUC). Використовували глюкодинамічні вимірювання – максимальну швидкість інфузії глюкози ( $R_{max}$ ), час досягнення $R_{max}$ ( $TR_{max}$ ) і загальну кількість введеної глюкози ( $G_{tot}$ ). Додатковими параметрами, які використовувалися для визначення швидкодіючої частини лікування, були значення AUC і $G_{tot}$ за 0-5 годин ( $AUC_{0,0}^{5,0}$ , $G_{tot}^{5,0}$ ). Значення AUC від 5 годин до повернення до вихідного рівня та значення $G_{tot}$ від 5 годин до кінця процедур клемп-тесту ( $AUC_{5,0}^{t, end}$ , $G_{tot}^{5,0}$ ) використовували як показники пролонгованої дії всіх видів лікування.
17. Критерії оцінки безпеки	Про всі побічні явища повідомляли спонсору незалежно від їх причинності.
18. Статистичні методи	Були проведені прості регресійні аналізи між кількома фармакокінетичними та глюкодинамічними параметрами і відсотком розчинного інсуліну лізпро, що міститься у

	<p>безпосередньо приготовлених сумішах.</p> <p>Дисперсійний аналіз був застосований для порівняння фармакокінетичних і глюкодинамічних параметрів між лікуваннями з вибраними парними контрастами. Крім омнібусного тесту рівності п'яти лікарських форм, був протестований одноступеневий контраст свободи для лінійної тенденції. Конкретні порівняння між сусідніми лікарськими формами проводили за допомогою t-тестів на основі дисперсії похибки ANOVA.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки віком 21-30 років.
20. Результати ефективності	Оцінка фармакокінетичних і глюкодинамічних даних показала, що значення $t_{max}$ і $TR_{max}$ були різними лише для лікування НПЛ. Позитивна лінійна залежність була між відсотком розчинного інсуліну лізпро та значеннями $C_{max}$ , $AUC^5_0$ , $R_{max}$ і $^5_0G_{tot}$ . Між відсотком розчинного інсуліну лізпро та значеннями $AUC^t_0$ і $^{end}_5G_{tot}$ виявлено негативну лінійну залежність. Значення $G_{tot}$ статистично не відрізнялися між лікуваннями, хоча порівняння між лікуваннями показують, що може існувати негативний криволінійний зв'язок.
21. Результати безпеки	Під час цього дослідження не було зареєстровано смертей і серйозних побічних явищ. За винятком одного явища середньої важкості, усі явища були легкими та не призводили до залишкових ефектів. Вимірювання антитіл після вихідного рівня були в діапазоні нормальних значень.
22. Висновок (заклучення)	Швидкий початок активності, характерний для інсуліну лізпро, зберігався у всіх сумішах інсуліну лізпро/НПЛ. Безпосереднє змішування інсуліну лізпро та НПЛ перед застосуванням не змінює профіль очікуваний час абсорбції - активність розчинного інсуліну лізпро.

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	Фармакокінетика попередньо приготовлених сумішей інсуліну лізпро: Порівняння інсуліну Лізпро 25/75, 50/50, 75/25 та суспензії інсуліну лізпро протаміну; F3Z-MC-IODJ (b)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Листопад 1995 р. - травень 1996 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків: 18, жінок:13, загалом: 31;
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити безпеку НПЛ і виготовлених сумішей інсуліну лізпро/НПЛ та визначити і продемонструвати фармакокінетичні та

	фармакодинамічні різниці між лікарськими формами.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, 5-вибіркове 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 відповідали критеріям Національної групи даних про діабет щодо нормальної толерантності до глюкози. Учасники не мали в анамнезі цукрового діабету, захворювань шлунково-кишкового тракту або печінки, атопії або алергії на ліки або серцево-судинних захворювань. У них не було порушень функції печінки або нирок.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	75/25 (75% лізпро, 25% НПЛ) 50/50 (50% лізпро, 50% НПЛ) 25/75 (25% лізпро, 75% НПЛ)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Суспензія інсуліну лізпро протаміну (НПЛ) та інсулін лізпро (Хумалог). І досліджуваний лікарський засіб, і препарат порівняння постачалися у вигляді розчинів для ін'єкцій 100 Од/мл.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Фармакокінетика та глюкодинаміка:</u> Як порівняльні показники між лікуваннями використовували стандартні фармакокінетичні та глюкодинамічні параметри. Фармакокінетичні показники – максимальна концентрація інсуліну (IRI) ( $C_{max}$ ), час досягнення $C_{max}$ ( $t_{max}$ ) і площа під кривою залежності концентрації в сироватці від часу (AUC); глюкодинамічні вимірювання – максимальна швидкість інфузії глюкози ( $R_{max}$ ), час досягнення $R_{max}$ ( $TR_{max}$ ) і загальна кількість введеної глюкози ( $G_{tot}$ ). Додатковими параметрами, які використовувалися для визначення швидкодіючої частини лікування, були значення AUC і $G_{tot}$ за 0-5 годин ( $AUC_{0,0}^5$ , $0^5G_{tot}$ ). Значення AUC від 5 годин до повернення до вихідного рівня та значення



	$G_{tot}$ від 5 годин до кінця процедур клемп-тесту ( $AUC^t_{5, \text{end}_5G_{tot}}$ ) використовували як показники пролонгованої дії всіх видів лікування.
17. Критерії оцінки безпеки	Про всі побічні явища повідомляли спонсору незалежно від їх причинності.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз був застосований для порівняння фармакокінетичних і глюкодинамічних параметрів між лікуваннями з попарними порівняннями між суміжними лікарськими формами (наприклад, 25/75 і 50/50), визначеними за вмістом інсуліну лізпро. Цей метод був пристосований для багаточисельного перехресного дизайну та враховував ефекти послідовності і періоду та їх взаємодію. Крім того, було проведено регресію між різними фармакокінетичними та глюкодинамічними параметрами та відсотком розчинного інсуліну лізпро для кожного лікування.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки віком 22-33 років
20. Результати ефективності	<p>Оцінка фармакокінетичних і глюкодинамічних даних показала, що значення <math>t_{max}</math> і <math>TR_{max}</math> були статистично більшими лише для лікування НПЛ. Позитивна лінійна залежність була між відсотком розчинного інсуліну лізпро та значеннями <math>C_{max}</math>, <math>AUC^5_0</math>, <math>R_{max}</math> і <math>^5_0G_{tot}</math>. Було виявлено негативну лінійну залежність між відсотком розчинного інсуліну лізпро і значеннями <math>AUC^t_5</math> і <math>^{\text{end}_5}G_{tot}</math>.</p> <p>Це дослідження показало, що швидкий початок активності, характерний для інсуліну лізпро, зберігався у всіх виготовлених сумішах інсуліну лізпро/НПЛ. Кожна виготовлена суміш інсуліну лізпро/НПЛ має особливий глюкодинамічний і фармакокінетичний профіль.</p>
21. Результати безпеки	Під час цього дослідження не було зареєстровано смертей і серйозних побічних явищ. Усі явища були легкими та не призводили до жодних залишкових ефектів. За винятком зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів, клінічно значущих лабораторних відхилень не спостерігали.

	Вважається, що зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів пов'язане з забором крові під час лікування. Вимірювання антитіл до інсуліну не показало збільшення протягом мінімум 6 тижнів.
22. Висновок (заключення)	T <sub>max</sub> і TR <sub>max</sub> для 25/75, 50/50, 75/25 і ЛПІ не відрізнялися; лінійна залежність між ФК/ФД параметрами та % розчинного ЛПІ.

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	Синопис клінічного дослідження: Порівняння відповіді глюкози крові на досліджуване харчування у пацієнтів з цукровим діабетом II типу після одноразових доз інсуліну лізпро 25/75 порівняно з людським інсуліном 30/70 і НПХ, а також фізіологічна відповідь глюкози крові на досліджуване харчування у здорових осіб; F3Z-MC-IONS
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III b
7. Період проведення клінічного випробування	10 лютого 1998 р. - 24 березня 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Фінляндія
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 12, жінок 10, загалом 22.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього пілотного дослідження є порівняння відповіді глюкози крові на досліджувану їжу в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу після одноразової дози суміші інсуліну лізпро 25/75, людського інсуліну 30/70 (ПЛ) та НПХ (ПЛ) з фізіологічною реакцією глюкози крові на ту саму досліджувану їжу у здорових осіб, які не приймали лікування. Дослідження також порівнює профілі глюкози крові трьох досліджуваних інсулінів. Профілі глюкози крові будуть порівнюватись за оцінкою різниці пікової концентрації, площі під кривою, часу досягнення максимальної концентрації та часу повернення в межі 10 % від рівня перед їжею.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, незавершене трьохстороннє перехресне пілотне дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом 2 типу з глюкозою крові натще 7-10 ммоль/л та глікозильованим гемоглобіном $A_{1c} \leq 200\%$ верхньої межі нормальних значень діапазону, $IMT < 35 \text{ кг/м}^2$ ; здорові особи без діабету з $IMT \leq 35 \text{ кг/м}^2$ .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% НПХ) постачається в 3 мл картриджах або 10 мл флаконах (100 Од/мл).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Мікстард 30/70 [інсулін людський 30/70 (ПЛ)] (30% звичайний людський інсулін/70% людський інсулін НПХ) компанії Ново Нордіск (Novo-Nordisk) постачається в 10 мл флаконах (100 Од/мл). Протафан [НПХ (ПЛ)] (ін'єкція ізофан-інсуліну) компанії Ново Нордіск (Novo-Nordisk) постачається в 10 мл флаконах (100 одиниць/мл).
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Профілі глюкози сироватки крові та інсуліну сироватки крові після досліджуваної їжі та випадки гіпоглікемії.
17. Критерії оцінки безпеки	Усі пацієнти були включені в аналіз безпеки.
18. Статистичні методи	Усі порівняння виконуватимуться за допомогою одного тесту з номінальним

	рівнем значущості 0,05; проте порівняння, що призводять до значення $p$ менше 0,10, також будуть обговорюватися як вказівка на різницю.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки
20. Результати ефективності	Виявили значно менше збільшення глюкози сироватки крові та значно меншу площу під кривою (AUC) після досліджуваної їжі при введенні суміші інсуліну лізпро 25/75 порівняно з людським інсуліном 30/70 або інсуліном НПХ.
21. Результати безпеки	Не було смертей, припинень лікування через побічні явища або серйозних причинно-наслідкових побічних явищ.
22. Висновок (заклучення)	Інсулін лізпро 25/75 знижує відповідь глюкози крові на сніданок у пацієнтів з діабетом 2 типу порівняно з людським інсуліном 30/70 або інсуліном НПХ і є ближчим до фізіологічної відповіді постпрандіального рівня глюкози, ніж інші два інсуліни.

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 двічі на день порівняно з людським інсуліном 30/70 двічі на день для лікування діабету II типу; Дослідження F3Z-MC-IODN
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	20 травня 1997 р. – 5 лютого 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 12 дослідних центрів.
9. Кількість досліджуваних	110 включено; 60 жінок, 50 чоловіків 89 рандомізовано; 47 жінок, 42 чоловіки
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняння суміші інсуліну лізпро 25/75, що вводиться двічі на день, з людським інсуліном 30/70 (ПІ), що вводиться двічі на день, з урахуванням рівня глікемії протягом дня, що

	визначається за допомогою моніторингу рівня глюкози крові в домашніх умовах.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, перехресне, відкрите, порівняльне дослідження.
12. Основні критерії включення	Усі пацієнти мали цукровий діабет II типу, віком від 18 до 75 років, лікувалися сумішами (самостійно змішаними чи виготовленими) та надали інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% суспензії інсуліну лізпро протаміну НПЛ) (100 Од/мл).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Людський інсулін 30/70 (30% звичайний людський інсулін і 70% людський інсулін НПХ, ін'єкційний, Фармакопея США (USP) [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл).
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінки ефективності базувалися на контролі глікемії (HbA <sub>1c</sub> , 4-х і 8-бальні профілі глюкози крові та кількість і частота випадків гіпоглікемії), досягнутому пацієнтами протягом усього дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Усі пацієнти були включені в аналіз безпеки побічних явищ.
18. Статистичні методи	Аналіз вимірювань ефективності, порівнюючи групи лікування, проводили за допомогою аналізу дисперсійної моделі. Ця модель включала ефекти лікування, країни та їхню взаємодію під час кожного візиту та в кінцевій точці (останнє вимірювання для кожного пацієнта) протягом кожного періоду та місяця терапії (разом два періоди), використовуючи дані всіх пацієнтів, рандомізованих у цьому дослідженні. Також були проведені порівняння в рамках лікування, які вивчали зміни від вихідного рівня. Порівняння між лікуваннями здійснювали для різних параметрів безпеки.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки; вік 18-75 років

20. Результати ефективності	Постпрандіальні рівні глюкози крові та відхилення були нижчими після сніданку та вечері після лікування інсуліном лізпро 25/75. Інсулін лізпро 25/75, що вводився безпосередньо перед ранковим і вечірнім прийманням їжі, був пов'язаний із загальним контролем глікемії, який порівнювали із показником, отриманим при застосуванні аналогічних доз людського інсуліну 30/70 (30-70), які вводили одночасно перед ранковим і вечірнім прийманням їжі, як їхню дозу інсуліну до включення у дослідження. Нічний глікемічний контроль порівнювали між групами лікування після введення інсуліну лізпро 25/75 або людського інсуліну 30-70, на що вказують вимірювання рівня глюкози крові перед сном, о 03:00 годині та перед сніданком.
21. Результати безпеки	На підставі аналізу побічних явищ, випадків і частоти гіпоглікемії схема лікування, яка складається з інсуліну лізпро 25/75, що вводиться двічі на день, має профіль безпеки, який не відрізняється від профілю людського інсуліну 30-70, що вводиться двічі на день.
22. Висновок (заключення)	Вимірювання та відхилення постпрандіальної глікемії були нижчими після сніданку та вечері після лікування інсуліном лізпро 25/75, було більше випадків гіпоглікемічних явищ у пацієнтів, які отримували інсулін лізпро 25/75.

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	Біоеквівалентність СТ07806 проти СТ07807; F3Z-МС-ІОЕТ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Червень 1997- жовтень 1997
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Тридцять учасників були залучені та завершили це дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було оцінити біоеквівалентність нової лікарської форми інсуліну лізпро 50/50 порівняно з діючою (існуючою) лікарською формою після підшкірної ін'єкції. Для оцінки біоеквівалентності використовували фармакокінетичні параметри, визначені на

	основі концентрацій імунореактивного інсуліну (00) в сироватці крові. Також порівнювали глюкодинамічні параметри у кінцевій точці, отримані в результаті клемп-тесту: Безпека оцінювалась шляхом збору життєво важливих ознак і побічних явищ.
11. Дизайн клінічного випробування	Двостороннє перехресне дослідження, клемп-тест
12. Основні критерії включення	Усі учасники відповідали наведеним нижче критеріям включення: [1] Мали підписану інформовану згоду. [2] Були здорові, що визначалося вступною історією хвороби, фізичним оглядом і лабораторними обстеженнями. [3] Були віком 18 років і старше. [4] Мали концентрацію креатиніну в сироватці < 1,5 мг/дл. [5] Мали ІМТ ≤ від 27 кг/м <sup>2</sup> . [6] Мали нормальні значення орального тесту на толерантність до глюкози протягом останніх шести місяців.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: інсулін лізпро 0,2 Од/кг (нова лікарська форма); п/ш 2 лікування/пацієнт, 3- 16 днів окремо
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння: інсулін лізпро 0,2 Од/кг (існуюча лікарська форма); п/ш 2 лікування/пацієнт, 3- 16 днів окремо
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Параметри фармакокінетичного дослідження, що використовувались для оцінки біоеквівалентності, включаючи максимальну концентрацію імунореактивного інсуліну (ІРІ) в сироватці крові ( $C_{max}$ ), час досягнення $C_{max}$ ( $T_{max}$ ) і площу під кривою часової залежності концентрації ІРІ сироватки крові у суспензії інсуліну лізпро протаміну, від нульового часу до часу, коли концентрація ІРІ в сироватці повертається до вихідних значень ( $AUC_{0-tb}$ ).
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за набором життєво важливих показників і побічних явищ.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводили шляхом дисперсійного аналізу для двоперіодного перехресного дизайну з використанням PROC MIXED в межах SAS® (Cary, NC, USA). Лікування, послідовність і період вважалися фіксованими ефектами, тоді як учасники вважалися рандомним ефектом у статистичній моделі. Біоеквівалентність між лікарськими формами

	<p>оцінювали на основі <math>C_{\max}</math> і <math>AUC_{0-tb}</math>. Відповідно до вказівок FDA ці змінні були перетворені в <math>\log</math>, і були побудовані 90% довірчі інтервали навколо середньої різниці між лікарськими формами. Ці інтервали були перетворені назад з метою отримання відповідних 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх значень. Довірчі інтервали для співвідношення середніх значень оцінювали за звичайними межами біоеквівалентності (80% - 125%). Дев'яносто п'ять відсотків довірчих інтервалів були побудовані навколо середньої різниці між лікарськими формами для <math>T_{\max}</math>. Якщо 95% довірчий інтервал для <math>T_{\max}</math> не включав нуль, вважали, що <math>T_{\max}</math> суттєво відрізняється між лікарськими формами.</p> <p>Глюкодинамічні параметри також порівнювали між лікарськими формами шляхом дисперсійного аналізу, придатного для двоперіодного перехресного дизайну з використанням PROC MIXED в межах SAS. Вони включали значення <math>R_{\max}</math>, <math>TR_{\max}</math> та <math>G_{\text{tot}}</math>. Дев'яносто п'ять відсотків довірчих інтервалів були побудовані навколо середньої різниці між лікарськими формами. Якщо 95% довірчий інтервал для даного глюकोдинамічного параметра не включав нуль, вважали, що глюкодинамічний параметр суттєво відрізняється між лікарськими формами</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові люди будь-якої статі, які: підписали інформовану згоду; мали вік 18 років і старше; мали концентрацію креатиніну в сироватці крові <math>&lt;1,5</math> мг/дл; мали <math>IMT \leq 27</math> кг/м<sup>2</sup>; і мали в межах норми оральний тест на толерантність до глюкози протягом 6 місяців.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Нова лікарська форма була біоеквівалентна старій лікарській формі для <math>AUC_{0-tb}</math> (<math>AUC</math>, час = 0 до повернення до вихідного рівня) і <math>C_{\max}</math>, яка оцінювалася за концентрацією ІРІ у сироватці крові.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• На основі порівняння значень <math>R_{\max}</math>, <math>TR_{\max}</math> і <math>G_{\text{tot}}</math> між двома лікарськими формами не спостерігалось ніяких глюкодинамічних відмінностей.</li> <li>• Ці дані показують, що існуючі та нові 50/50 лікарські форми є і біофармацевтично, і фармакодинамічно еквівалентними.</li> <li>• Не було різниці в профілі безпеки між існуючими та новими 50/50 лікарськими формами в учасників.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Незважаючи на те, що <math>T_{max}</math> суттєво відрізнялися між лікарськими формами, відповідної різниці в <math>TR_{max}</math> не виявлено.</li> </ul>
21. Результати безпеки	Під час цього дослідження не було повідомлено про смерть або серйозні побічні явища.
22. Висновок (заклучення)	Існуючі та нові 50/50 лікарські форми є біофармацевтично та фармакодинамічно еквівалентними.

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)

91

### 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	Частота та поінформованість про гіпоглікемію під час лікування інсуліном Лізпро 75/25 плюс НПІ перед сном проти Хумуліну Р перед прийманням їжі плюс НПХ перед сном у пацієнтів із діабетом I типу Дослідження F3Z-MC-IOER
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 жовтня 1996 р. - 25 лютого 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Був один центр дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Лізпро+НПІ: Чоловіків 11, Жінок 6; Загалом 17; Хумулін Р+НПХ: Чоловіків 12, Жінок 7;

	Загалом 19.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідити вплив режиму багаторазового введення суміші 75% інсуліну лізпро та 25% інсуліну середньої тривалості дії (інсулін лізпро 75/25 [НМ]) перед їжею на фізіологічні відповіді на гіпоглікемію, глікемічний контроль, самопочуття та задоволення від лікування.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, паралельне дослідження
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом 1 типу, віком від 18 до 60 років включно, з хорошим глікемічним контролем ( $HbA_{1c} < 8,3\%$ , визначений центральною лабораторією) при режимі багаторазового введення (інсулін людський звичайний перед кожним прийманням їжі та інсулін середньої тривалості дії один раз на день перед сном).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 75/25 (НМ), що містить інсулін лізпро та НПІ у співвідношенні 3:1. У 3,0-мл картриджах, 100 одиниць/мл. ПІ (суспензія інсуліну лізпро протаміну). У 3,0-мл картриджах, 100 одиниць/мл.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інсулін людський звичайний (Хумулін Р) (НР). У 3,0-мл картриджах, 100 одиниць/мл. Інсулін людський НПХ (Хумулін Л). У 3,0-мл картриджах, 100 одиниць/мл.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується для даного дослідження
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки базувались на загальній частоті побічних явищ, що виникали під час лікування, рівнях антитіл до інсуліну та життєвих показниках.
18. Статистичні методи	Відсотки побічних явищ, про які повідомляли групи лікування, порівнювали за допомогою тесту хі-квадрат. Для антиінсулінових антитіл різницю між групами лікування аналізували за допомогою тесту Вілкоксона.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік,	Чоловіки та жінки віком від 18 до 60 років.

раса, тощо)	
20. Результати ефективності	Не застосовується для даного дослідження.
21. Результати безпеки	Під час дослідження смертей не було. Жоден пацієнт не припинив дослідження через побічне явище, і не було серйозних, несподіваних побічних явищ, пов'язаних з інсуліном лізпро 75/25. Не було несерйозних, клінічно значущих побічних явищ. Значущих відмінностей між лікуваннями щодо побічних явищ не було. Найчастіше повідомляли про побічні явища, що виникали при лікуванні, - це синдром грипу та риніт. Перевірка рівня антитіл до інсуліну, життєвих показників і даних про масу тіла не виявила жодних проблем щодо безпеки.
22. Висновок (заключення)	Рівень глюкози після сніданку та обіду був покращений у групі інсуліну 75/25 + НПЛ

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	Нічний контроль глікемії після вечірнього введення суспензії інсуліну Лізпро протаміну (НПІЛ): порівняння з вечірнім введенням інсуліну людського НПХ пацієнтам із діабетом I типу Дослідження F3Z-MC-IODR(a)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Серпень 1995 р. - грудень 1995 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Був 1 дослідний центр
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 10, жінок 2, загалом 12;
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняти нічні рівні глюкози крові впродовж ночі після підшкірного введення НПІЛ та порівняти їх з результатом підшкірного



	введення інсуліну людського НПХ. Крім того, зібрано зразки крові для визначення та порівняння фармакокінетики суспензії інсуліну лізпро протаміну (НПЛ) і інсуліну людського НПХ.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 років із діабетом I типу, рівнем гемоглобіну A1c $\leq 8,5\%$ та індексом маси тіла $\leq 27 \text{ кг/м}^2$
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суспензія інсуліну лізпро протаміну (НПЛ); Інсулін лізпро (100 Од/мл)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хумулін Н® (суспензія ізофан-інсуліну [НПХ]) 100 Од/мл
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Глюкодинаміка:</u> Концентрації глюкози крові та дані про інфузію глюкози використовували як параметри ефективності у цьому дослідженні. <u>Фармакокінетика:</u> Для аналізу даних про концентрацію ІРІ в сироватці крові, отриманих в результаті цього дослідження, використовувались стандартні некомпартментні методи. Сюди входили оцінка площі під кривою за 11 годин досліджуваного періоду від 22:00 годин до 09:00 годин ( $AUC_{0^{11}}$ ), максимальні концентрації лікарських засобів ( $C_{\max}$ ) і час появи цих концентрацій ( $t_{\max}$ ). Розраховували $AUC_{0^{11}}$ , використовуючи правило трапеції.
17. Критерії оцінки безпеки	В аналіз безпеки були включені усі пацієнти.
18. Статистичні методи	Оскільки результати не мали нормальний розподіл, усі змінні перевіряли за допомогою узгоджених пар критерію знакових рангів Вілкоксона. Крім того, всі змінні перевіряли на взаємодію лікування-період. В усіх аналізах був прийнятий рівень значущості 0,05
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки
20. Результати ефективності	НПЛ має фармакокінетичний і фармакодинамічний профіль, подібний до

	профілю інсуліну людського НПХ у пацієнтів із цукровим діабетом I типу.
21. Результати безпеки	Про побічні явища та лабораторні значення повідомляли.
22. Висновок (заключення)	ФК/ФД НПІ подібна до ФК/ФД інсуліну людського НПХ у пацієнтів із цукровим діабетом I 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® 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	Застосування суміші інсуліну Лізпро 25/75 у пацієнтів літнього віку з діабетом II типу з недостатністю перорального засобу; Дослідження F3Z-МС-ІОНМ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III b
7. Період проведення клінічного випробування	Травень 1998 р. – липень 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 16 дослідних центрів.
9. Кількість досліджуваних	25/75: чоловіків 38, жінок 34, загалом 72; Пероральний лікарський засіб: чоловіків 33, жінок 40, загалом 73
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти вплив інсуліну лізпро 25/75, що вводиться двічі на день перед їжею та після їжі, з впливом лікування пероральним лікарським засобом 15 мг глібенкламід на гемоглобін A1c

	у пацієнтів літнього віку з цукровим діабетом 2 типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, паралельне дослідження.
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти були включені в дослідження, лише якщо вони відповідали всім наведеним нижче критеріям:</p> <p>Вік від 60 до 80 років включно; цукровий діабет 2 типу більше 1 року; лікування будь-якими пероральними засобами більше 6 місяців і лікування максимальною дозою похідних сульфонілсечовини щонайменше 1 місяць до візиту 1; рівень гемоглобіну A<sub>1c</sub>, що перевищує в 1,2 рази верхню межу діапазону нормальних значень місцевої лабораторії під час візиту 1; рівень глюкози крові натще &gt;7,8 ммоль/л принаймні в 2 із 3 випадків за останній тиждень перед візитом 2.</p> <p>Пацієнти були виключені з дослідження з будь-якої з наступних причин (повний список див. у протоколі):</p> <p>Брали участь у медичних, хірургічних або фармацевтичних випробуваннях за останні 3 місяці; отримували інсулін протягом останніх 6 місяців перед візитом 1; приймали протидіабетичні лікарські засоби, крім похідних сульфонілсечовини або акарбози, протягом 28 днів після візиту 1; проліферативна ретинопатія; рак; ішемічна хвороба серця в анамнезі або будь-яке захворювання серця III або IV класу; пересадка нирки в анамнезі або присутній нирковий діаліз; клінічні ознаки або симптоми захворювання печінки, недавня історія зловживання наркотиками або алкоголем; відома алергія на інсулін; підвищений креатинін сироватки крові; приймання системної терапії глюкокортикоїдами; ІМТ &gt;35 кг/м<sup>2</sup>; більше двох випадків важкої гіпоглікемії протягом 6 місяців до початку дослідження; відома недостатність надниркових залоз; відома гемоглобінопатія або хронічна анемія.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% НПЛ), постачається в 3-мл картриджах – 100 одиниць/мл.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Глібенкламід: 15 мг/добу, 2 таблетки перед сніданком і 1 таблетка перед вечерею

	глібенкламід капсули, 5 мг (немікронізована лікарська форма)
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні: покращення рівня гемоглобіну $A_{1c}$ з візиту 2 до візиту 8. Вторинні: рівень глюкози крові, гіпоглікемія, маса тіла та сприйняття лікування (включаючи симптоми гіперглікемії).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювались побічні явища.
18. Статистичні методи	Змінні ефективності проаналізували за допомогою моделі ANOVA з лікуванням, країною та їх взаємодією. Оскільки не було ефекту країни та взаємодії, була використана зменшена модель лише з лікуванням. Односторонній тест для покращення рівня гемоглобіну $A_{1c}$ проводили з використанням рівня достовірності 0,05. Ефекти лікування щодо балів сприйняття лікування та інших вторинних параметрів проводили за допомогою двосторонніх тестів з рівнем достовірності 0,05.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки від 60 до 80 років
20. Результати ефективності	Інсулін лізпро 25/75 значно покращив глікемічний контроль у пацієнтів літнього віку з невеликим збільшенням маси тіла та низькою частотою гіпоглікемії. Лікування інсуліном лізпро 25/75 призвело до значно нижчого рівня гемоглобіну $A_{1c}$ у кінцевій точці, ніж лікування глібенкламідом (інсулін лізпро 25/75: $8,64\% \pm 1,39$ ; глібенкламід: $9,45\% \pm 1,33$ ; $p < 0,001$ ). Зміна від вихідного значення у кінцевій точці також була значно нижчою для групи інсуліну лізпро 25/75 порівняно з групою глібенкламїду (інсулін лізпро 25/75: $-1,14\% \pm 1,48$ ; глібенкламід $-0,36 \pm 1,28$ ; $p < 0,001$ ). Інсулін лізпро 25/75 можна вводити після їжі без погіршення рівня гемоглобіну $A_{1c}$ порівняно з його введенням перед їжею.
21. Результати безпеки	Не було статистично значущих різниць між групами лікування у звітності про будь-які побічні явища, що виникли під час лікування. Під час дослідження смертельних випадків не було. Двоє пацієнтів повідомили про три

	<p>серйозні побічні явища під час візиту 2 до рандомізації до групи досліджуваного лікарського засобу. Двоє пацієнтів, які отримували глібенкламід, повідомили про два серйозних побічних явища, а 3 пацієнти, які отримували інсулін лізпро 25/75, повідомили про п'ять серйозних побічних явищ під час дослідження. Четверо пацієнтів (2 отримували інсулін лізпро 25/75, 1 отримував глібенкламід і 1 не отримував досліджуваний препарат) припинили дослідження після повідомлення про побічні явища. Такими явищами були карцинома печінки, бронхіт, гастроентерит і стенокардія, відповідно. Повідомляли, що жодне з побічних явищ не було серйозним, несподіваним і, можливо, пов'язаним з інсуліном лізпро 25/75. Інсулін лізпро 25/75 може бути безпечним та ефективним терапевтичним засобом для літніх пацієнтів з діабетом 2 типу.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Поєднання до або після їжі значно покращило рівні HbA1c, глюкози крові натще і 2-годинного постпрандіального рівня та відхилення глюкози порівняно з глібенкламідом. Під час лікування 25/75 спостерігалось значне збільшення частоти гіпоглікемії.</p>

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	Вплив суміші інсуліну Лізпро 25/75 на нічний профіль глюкози крові у пацієнтів з діабетом II типу; Дослідження F3Z-MC-IOGX(b)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	15 грудня 1997 р. – 05 травня 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Хорватія
9. Кількість досліджуваних	Загалом 27 включено; чоловіків 18, жінок 9.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Перевірити, чи відрізняється інсулін лізпро 25/75 від людського інсуліну 30/70 (матеріал клінічних випробувань [КВ]) щодо контролю рівня глюкози крові протягом ночі у пацієнтів

	з діабетом 2 типу. Перевірити, чи відрізняється інсулін лізпро 25/75 від людського інсуліну 30/70 (КВ) щодо контролю рівня глюкози крові натще, денного рівня глюкози крові та частоти гіпоглікемії у пацієнтів з діабетом 2 типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було рандомізоване відкрите двовибіркове перехресне порівняльне дослідження з амбулаторним періодом коригування дози та стаціонарним періодом для вимірювання профілів глюкози.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом 2 типу за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), які застосовували схему людського інсуліну 30/70 двічі на день. Пацієнти були віком від 40 до 80 років включно і мали гемоглобін $A_{1c} \leq 10\%$ .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро, 75% НПЛ), який постачається в 3-мл картриджах, 100 одиниць/мл. Партії: FF6J98B, FF7B87C
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інсулін людський 30/70 (30% інсулін звичайний людський, 70% НПХ інсулін людський), який постачається в 3-мл картриджах, 100 одиниць/мл. Партії: FF2B87C, FF37B87C, FF7B87C
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Порівняння між лікуваннями показників глюкози крові у пацієнтів стаціонару:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Середня порогова AUC, що визначається як площа нижче попередньо визначених порогових значень (100 мг/дл, 90 мг/дл і 80 мг/дл) і вище кривої фактичного рівня глюкози крові пацієнта протягом нічного періоду, <ul style="list-style-type: none"> <li>• натще,</li> <li>• у нічний і денний час,</li> <li>• кількість гіпоглікемічних випадків (значення глюкози крові <math>&lt; 54</math> мг/дл),</li> <li>• середня порогова AUC за час до першого перекусу для запобігання випадкам гіпоглікемії.</li> </ul> </li> </ul> <p>Порівняння між лікуваннями амбулаторних оцінок, зібраних із щоденників пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• глюкоза крові натще,</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>кількість гіпоглікемічних випадків (значення глюкози крові &lt;54мг/дл).</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Повідомлення про побічні явища та проміжні історії.
18. Статистичні методи	<p>Усі порівняння були проаналізовані з використанням аналізу дисперсійної моделі для перехресного дизайну, включаючи послідовність та ефекти лікування в модель. Використовували двосторонній номінальний рівень значущості 0,05. Однак порівняння, що призводять до значення <math>p</math> менше 0,10, обговорювали як ознаку різниці.</p> <p>Ефект перенесення аналізували з рівнем значущості 0,10. Якщо ефект перенесення був значим, для порівняння між лікуваннями використовували лише дані періоду 1. В іншому випадку використовували об'єднані дані за періоди 1 і 2.</p> <p>Непараметричний аналіз проводили, коли аналізовані дані не мали нормального розподілу.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки , жінки віком 40-80 років
20. Результати ефективності	<p><i>Первинна мета:</i></p> <p>В аналізах перевіряли різниці між групами лікування 25/75 і 30/70 у рівні глюкози крові протягом нічного періоду, і їх було важко інтерпретувати через великий відсоток пацієнтів, у яких рівень глюкози крові був вище порогових значень, що призвело до 0 середнього порогового значення AUC (порогове значення: із 0 середнім пороговим значенням AUC; 100 мг/дл: 42,3%, 90 мг/дл: 63,5%, 80 мг/дл: 73,1%). Хоча було проведено порівняння між лікуваннями, результати були клінічно непереконливими.</p> <p><i>Вторинна мета:</i></p> <p>Була статистично значуща різниця в рівнях глюкози крові натще, яку оцінювали під час вимірювання о 20:00 після вечірнього приймання дослідної їжі (середнє <math>\pm</math> SD (стандартне відхилення), 25/75: <math>7,62 \pm 1,24</math>, 30/70: <math>8,77 \pm 1,57</math>; <math>p=0,050</math>). Не було статистично значущих різниць між лікуваннями у рівнях глюкози в крові натще,</p>

	<p>які оцінювалися за допомогою самоконтролю.</p> <p>Були ознаки різниці в денних рівнях глюкози крові між групами лікування під час вимірювання о 09:00 (середнє <math>\pm</math> SD, 25/75: <math>12,99 \pm 2,26</math>, 30/70: <math>11,71 \pm 2,60</math>; <math>p=0,069</math>), о 11:00 (середнє <math>\pm</math> SD, 25/75: <math>9,24 \pm 2,62</math>, 30/70: <math>10,55 \pm 3,99</math>; <math>p=0,094</math>), а також о 12:00 (середнє <math>\pm</math> SD, 25/75: <math>7,13 \pm 2,74</math>, 30/70: <math>8,79 \pm 3,86</math>, <math>p=0,052</math>).</p> <p>Не було статистично значущих різниць між групами лікування у частоті гіпоглікемії ні під час перебування в стаціонарі, ні в амбулаторних умовах.</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час цього дослідження не було смертей. Серйозних побічних явищ або дострокового припинення через побічне явище не було. Не спостерігали різниць у загальних випадках побічних явищ, які виникали під час лікування, протягом обох періодів лікування. П'ять пацієнтів (39%), які отримували 25/75, і 5 пацієнтів (39%), які отримували 30/70, повідомили про принаймні одне побічне явище, що виникло під час лікування, протягом періоду 1. Чотири пацієнти (31%), які отримували 30/70, і 4 пацієнти (31%), які отримували 25/75, повідомили про принаймні одне побічне явище, що виникло під час лікування, протягом періоду 2. Для об'єднаних періодів 9 пацієнтів (35%), які отримували 25/75, і 9 пацієнтів (35%), які отримували 30/70, повідомили про принаймні одне побічне явище, яке виникло під час лікування.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Великий відсоток пацієнтів мали нічний рівень глюкози крові вище встановлених значень AUC (100 мг/дл, 90 мг/дл і 80 мг/дл), що призвело до 0 середнього порогового значення AUC. Таким чином, порівняння між лікуваннями для нічного періоду були клінічно непереконливими. Серед вторинних аналізів ефективності було виявлено статистично значущу різницю між лікуваннями у рівнях глюкози крові натще, оцінених під час вимірювання о 08:00 після вечірнього приймання дослідної їжі (середнє <math>\pm</math> SD, 25/75: <math>7,62 \pm 1,24</math>, 30/70: <math>8,77 \pm 1,57</math>). Інших статистично значущих різниць між лікуваннями не було.</p> <p>Приблизно в половини пацієнтів значення</p>

	<p>глюкози крові через 2 години після приймання дослідної їжі були не нижче рівня 10 ммоль/л, який вимагається протоколом. Для таких пацієнтів рівень глюкози крові був занадто високим, щоб дозволити впасти нижче попередньо визначених нічних порогових значень.</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® 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	Інсулін лізпро 50/50 плюс НПХ перед прийманням їжі ввечері проти інсуліну людського звичайного плюс НПХ перед прийманням їжі ввечері у пацієнтів з діабетом 1 типу. Дослідження F3Z-MC-IOGT
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III B
7. Період проведення клінічного випробування	Лютий 1998 р. - Грудень 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 12 центрів дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 53, Жінок 56, Загалом 109; 89 пацієнтів завершили дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти ефекти дії інсуліну лізпро 50/50 плюс НПХ перед прийманням їжі у вечірній час з ефектами дії інсуліну

	<p>людського звичайного плюс НПХ перед прийманням їжі у вечірній час на рівень глюкози у крові перед сніданком (натще), обідом, вечерею та сном після 3 місяців лікування пацієнтів з діабетом 1 типу. Вторинні цілі включали порівняння двох методів лікування за постпрандіальним 2-годинним рівнем глюкози крові, гемоглобіном A1c, перекусами, гіпоглікемічними явищами, добовою мінливістю глюкози крові та прийняттям лікування</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Мультинаціональне, рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне порівняння.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Були включені пацієнти, які страждали на діабет 1 типу більше 2 років; мали щонайменше 18 років; мали гемоглобін A1c менше в 1,75 рази за верхню межу нормативного діапазону місцевої лабораторії; були знайомі з самоконтролем рівня глюкози в крові; досягли дотримання дієти та інсулінотерапії; мали підписаний документ про інформовану згоду. Пацієнти були виключені, якщо за 3 місяці до візиту 1 їх лікували іншими діабетичними препаратами, ніж інсулін; мали алергію на інсулін; отримували загальну добову дозу інсуліну більше 2,0 одиниць/кг; мали індекс маси тіла більше 32; мали більше двох важких випадків гіпоглікемії за 3 місяці до вступу в дослідження; мали серйозні серцеві, ниркові, печінкові розлади чи</p>

	розлади системи крові; або мали будь-який інший стан, який заважав би пацієнту завершити протокол. Також пацієнтів виключали, якщо це були жінки, які були вагітними, мали намір завагітніти, годували груддю чи були сексуально активними та дітородного віку та не практикували прийнятну форму контролю за народжуваністю.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 50/50 (50% інсулін лізпро/50% НПІ) 3-мл картриджі - 100 одиниць/мл Інсулін лізпро 50/50 регулювали відповідно до метаболічних потреб кожного пацієнта і вводили три рази на день, від 0 до 5 хвилин до кожного приймання їжі.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інсулін людський звичайний (Хумулін Р); По 1,5 мл або 3мл картриджі - 100 одиниць/мл Інсулін людський звичайний регулювали відповідно до метаболічних потреб кожного пацієнта і вводили три рази на день, за 30 хвилин до кожного приймання їжі. Хумулін НПХ; По 1,5 мл або 3 мл картриджі - 100 одиниць/мл НПХ вводили перед сном як з інсуліном лізпро 50/50, так і з інсуліном людським звичайним і коригували відповідно до метаболічних потреб кожного пацієнта.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Первинними параметрами ефективності були самоконтрольовані показники

	<p>глюкози в крові перед сніданком, обідом, вечерєю та перед сном. Вторинні показники ефективності включали постпрандіальні 2-годинні рівні глюкози крові, добову мінливість глюкози в крові, перекуси, масу тіла, гемоглобін A1c та аналіз гіпоглікемічних випадків</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Звіти про побічні явища.
18. Статистичні методи	<p>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 вважалося показником різниці. Було проведено аналіз намірів лікування, який включав усі дані від усіх пацієнтів за лікуванням, яке вони отримували. Останній перенесений візит був первинним аналізом.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки/Жінки
20. Результати ефективності	<p>Ніяких значущих ефектів перенесення не спостерігалося за будь-якими параметрами. Не було статистично значущих відмінностей між двома методами лікування у жодного з параметрів глюкози крові, за винятком вечірнього постпрандіального 2-годинного рівня глюкози. Були статистично значущі відмінності між лікуваннями для всіх доз інсуліну.</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження смертей не було. Двоє пацієнтів припинили дослідження через побічні явища (802-8023, інсулін 50/50/інсулін людський звичайний,</p>

	<p>ревматоїдний артрит; 915-9081, інсулін людський звичайний/інсулін 50/50, карцинома сечового міхура). Дослідники зазначили, що ці явища не були пов'язані з терапією дослідження. Загалом 6 пацієнтів повідомили про 19 серйозних побічних явищ, жодне з яких не було несподіваним і, можливо, причинно-наслідковим по відношенню до терапії дослідження. Дев'яносто два пацієнти повідомили про одне або декілька побічних явищ, що виникли під час лікування. Найчастіше повідомлялося про побічні явища: риніт (29), фарингіт (15), синдром грипу (12) та головний біль (12). Не було статистично значущих відмінностей між лікуваннями стосовно будь-яких побічних явищ, що виникли під час лікування.</p>	110
22. Висновок (заключення)	<p><b>Ефективність:</b> Були статистично значущі відмінності між лікуваннями у дозах інсуліну перед їжею та перед сном; однак відмінності в дозах перед сніданком та перед обідом мали сумнівне клінічне значення. Статистично значущих відмінностей між лікуваннями у самоконтрольованих рівнях глюкози крові не було, за винятком вечірнього постпрандіального 2-годинного рівня глюкози крові. Ця різниця, швидше за все, була пов'язана з вищою дозою інсуліну лізпро 50/50, яку вводили перед прийманням їжі увечері. Не було статистично значущих відмінностей між лікуваннями у гемоглобіну A1c, гіпоглікемії,</p>	



	мінливості глюкози крові чи кількості перекусів. Безпека: Жодних суттєвих проблем з безпекою, пов'язаних з дослідною терапією чи процедурами протоколу, не виявлено.
--	--

111

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	Використання інсуліну лізпро 25/75 порівняно з НПХ двічі на день при лікуванні діабету 2 типу Дослідження F3Z-МС-ІОМЕ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III B
7. Період проведення клінічного випробування	Квітень 1999 р. - Лютий 2001 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 41 центр дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Інсулін лізпро 25/75: Чоловіків 80, Жінок 110, Загалом 190; НПХ: Чоловіків 76, Жінок 123, Загалом 199
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти кінцеву точку гемоглобіну A <sub>1c</sub> після 3-х місячної терапії двічі на день інсуліном лізпро 25/75 з кінцевою точкою

	гемоглобіну A <sub>1c</sub> після 3-х місячної терапії двічі на день суспензією ізофан-інсуліну людського (НПХ).
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, паралельне дослідження 389 пацієнтів з діабетом 2 типу
12. Основні критерії включення	Були включені пацієнти, які страждали на діабет 2 типу щонайменше 6 місяців, віком від 35 до 75 років включно, отримували інсулінотерапію із застосуванням інсуліну середньої тривалості дії двічі на день протягом щонайменше 30 днів перед вступом у дослідження (але не щодня використовували інсулін короткої дії), мали гемоглобін A <sub>1c</sub> > 135% верхньої межі значень нормального діапазону відповідно до місцевої лабораторії, досягли відповідності з планом їжі при цукровому діабеті та терапії інсуліном, як визначено дослідником, та підписали інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вводиться двічі на день безпосередньо перед ранковою та вечірньою їжею за допомогою ін'єкційного пристрою ХумаПен® Ерго з дозуванням, скоригованим відповідно до метаболічних потреб окремих пацієнтів і визначених протоколом цілей глюкози.  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	Суспензія ізофан-інсуліну людського (НПХ): Постачається в 3-мл картриджах, 100 Од/мл.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною змінною ефективності був гемоглобін A <sub>1c</sub> . Іншими змінними ефективності були самоконтрольовані значення глюкози крові (постпрандіальний 2-годинний рівень глюкози крові та відхилення глюкози крові після ранкової та вечірньої їжі, препрандіальна глюкоза крові), середньодобові рівні глюкози крові, маса тіла, загальна добова доза інсуліну, прийнятність пацієнтом ХумаПен Ерго (пристрою для доставки інсуліну, Lilly) та задоволеність лікуванням пацієнта. Усі наявні дані від усіх рандомізованих пацієнтів були включені в аналіз даних.

17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом аналізу побічних явищ, що виникали при лікуванні, та випадків гіпоглікемії. Усі наявні дані від усіх пацієнтів, включених у дослідження, були включені в аналіз даних
18. Статистичні методи	Усі порівняння проводили за допомогою двовибіркових тестів з номінальним рівнем значущості 0,05; однак порівняння, що призводять до значення $p$
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, Жінки; віком від 35 до 75 років включно
20. Результати ефективності	Різниця між показниками лікування у значеннях гемоглобіну A1c, ранкових і вечірніх дозах, глюкози крові натще, ранкового постпрандіального 2-годинного рівня глюкози крові, ранкового відхилення, рівня глюкози крові перед вечерею, вечірнього постпрандіального 2-годинного рівня глюкози крові, вечірнього відхилення, швидкості гіпоглікемії протягом 30 днів і швидкості нічної гіпоглікемії протягом 30 днів оцінювали в кінцевій точці та при зміні від вихідного рівня до кінцевої точки. Загалом, не було значної різниці між групами лікування у середніх значеннях гемоглобіну A1c для будь-якої кінцевої точки або зміни від вихідного рівня до кінцевої точки. Крім того, не було значних відмінностей між групами лікування у ранкових або вечірніх дозах. Були признаки різниці в зміні від вихідного рівня до кінцевої точки для ранкової дози інсуліну (нижча з інсуліном лізпро 25/75) та кінцевої точки для вечірньої дози (більша з інсуліном лізпро 25/75). За винятком рівнів глюкози крові натще і перед їжею всі змінні концентрації глюкози крові (ранкової постпрандіальної 2-годинної, ранкове відхилення, вечірньої постпрандіальної 2-годинної та вечірнє відхилення) були значно нижчими з інсуліном лізпро 25/75 в кінцевій точці та змінювалися від вихідного рівня до кінцевої точки. Група НПХ мала значно нижчий рівень глюкози крові натще у кінцевій точці та змінювалася від вихідного рівня до кінцевого, та показала нижчий рівень глюкози крові перед вечерею. Ні рівень гіпоглікемії за 30 днів, ні нічний рівень гіпоглікемії за 30 днів суттєво не відрізнялись.

21. Результати безпеки	Частота гіпоглікемії була однаковою для груп лікування.
22. Висновок (заклучення)	Не було суттєвої різниці між групами лікування у середніх значеннях HbA1c як для кінцевої точки, так і для зміни від вихідного рівня до кінцевої точки. Крім того, не було значних відмінностей між групами лікування у ранкових або вечірніх дозах.

115

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-МС-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% НПІ) (100 Од/мл). Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% НПІ) (100 Од/мл).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інсулін людський 50/50 (50% звичайний людський інсулін і 50% НПІ інсулін людський, ін'єкція, Фармакопея США (USP) [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл). Інсулін людський 30/70 (30% звичайний людський інсулін і 70% НПІ інсулін людський, ін'єкція, Фармакопея США (USP) [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл).
15. Супутня терапія	Не застосовували
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 очікувалося, 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)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

