

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

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ХУМАЛОГ®, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ 100 МО/МЛ; UA/4750/01/01 ВІД 11.08.2021
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Загальні глюкодинамічні ефекти інсуліну лізпро не відрізнялися від ефектів людського інсуліну після підшкірного введення щурам, собакам, кроликам і свиням. Виявлено зниження рівня глюкози на 50% після введення підшкірних доз у різних видів тварин. Інсулін лізпро є біологічно еквівалентний інсуліну в кількох дослідженнях <i>in vitro</i> , включаючи зв'язування з рецепторами інсуліну в культивованих лімфоцитах, плаценті і печінці людини, а також транспорт глюкози в адипоцитах. Інсулін аспартат B10 показав приблизно в 4-5 разів вищу спорідненість до рецептора IGF-1. В аналізах росту клітин з використанням клітин гладкої мускулатури людини та епітеліальних клітин молочної залози людини і використання включення [3H] тимідину або збільшення кількості клітин як показника росту клітин, інсулін лізпро був еквіпотенційним до людського інсуліну. Інсулін AspB10 був приблизно в 3 рази ефективнішим, ніж людський інсулін та інсулін лізпро в епітеліальних клітинах молочної залози, а в одному з двох експериментів із використанням клітин гладкої мускулатури він був у 14 разів ефективнішим, ніж інсулін.

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

2) всмоктування	Фармакокінетику інсуліну лізпро вивчали як на щурах, так і на собаках. В обох видів інсулін лізпро показав швидке всмоктування та виведення. При щоденному застосуванні протягом 7 днів у щурів не спостерігали накопичення. Дані досліджень метаболізму та виведення за допомогою мічених радіоактивних речовин показали, що інсулін лізпро швидко розкладається до пептидних фрагментів/невеликих амінокислот у кругообігу. Ці дані узгоджувалися з очікуваною фармакокінетикою інсуліну лізпро.
3) розподіл	Дослідження не проводилось
4) метаболізм	Метаболізм та виведення ^{125}I -інсуліну лізпро досліджували після підшкірного введення, запропонованого шляху введення інсуліну лізпро у людей. Дослідження метаболізму ^{125}I -(A14)-LY275585, введеного щурам підшкірним шляхом, показали швидку протеолітичну деградацію ^{125}I -(A14)-лізпро до невеликих ^{125}I -пептидів або проміжних метаболітів ^{125}I -монойодтирозины та подальший метаболізм цих проміжних метаболітів до неорганічного ^{125}I -йодиду.
5) виведення	Дослідження виведення у щурів за участю ^{125}I -(A14)-лізпро показали, що більшість радіоактивності виводилася із сечею (78,7%), а незначна її кількість виводилася з калом (3,77%). У щурів приблизно 80% радіоактивних речовин у сечі були розчинними в 15% трихлороцтовій кислоті, що вказує на їх зв'язок з невеликими ^{125}I -пептидами, ^{125}I -монойодтирозином або вільним ^{125}I -йодидом. Таким чином, було показано, що ^{125}I -лізпро швидко дейдується у щурів, вивільняючи невеликі проміжні ^{125}I -пептиди та ^{125}I -монойодтирозин, які згодом метаболізуються до неорганічного ^{125}I -йодиду. Разом ці дані узгоджуються з екстенсивним протеолізмом вихідного інсуліну лізпро на невеликі пептидні фрагменти та амінокислоти. Дослідження метаболізму людини з інсуліном лізпро не проводилися. За ICH S6(R1) (ICH 2011), очікуваним наслідком метаболізму біотехнологічних фармацевтичних препаратів є розпад до малих пептидів та окремих амінокислот. Таким чином, метаболічні шляхи в цілому зрозумілі.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дослідження не проводилось
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дослідження не проводилось.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Було встановлено, що інсулін лізпро є нелетальним і нетоксичним для щурів як при підшкірному, так і при внутрішньовенному введенні в дозі 10 Од/кг, що в 1,6

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

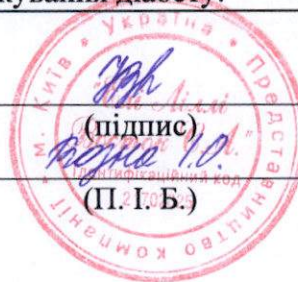
	<p>стандартам, і більшість досліджень <i>in vitro</i> проводилися з метаболічної активацією та без неї.</p> <p>Дослідження <i>in vitro</i> включали тест Еймса на бактеріальну зворотну мутацію з використанням штамів <i>Salmonella typhimurium</i> і <i>Escherichia coli</i>, тест репарації ДНК у гепатоцитах шурів, аналіз лімфоми миші та аналіз хромосомних аберацій у клітинах СНО.</p> <p>Концентрація інсуліну лізпро в цих дослідженнях коливалась від 133 до 5000 мкг/планшет у Еймса, від 0,3 до 667 мкг/мл у репарації ДНК, від 10 до 1000 мкг/мл в аналізі лімфоми миші та від 1000 до 2000 мкг/мл в аналізі хромосомних аберацій. Щодо адекватності використаних концентрацій, лише в аналізі репарації ДНК були докази цитотоксичності, прийнятої норми для визначення того, чи є негативний результат правдиво дійсним. Однак у решті тестів концентрації були або обмежені межами розчинності, або була досягнута максимальна концентрація 5000 мкг/планшет, тож видається, що нездатність дози досягнути цитотоксичності в деяких типах досліджень була неминучою. Щоб представити ці концентрації в перспективі, пікові концентрації в плазмі добровольців після одноразової дози 0,1–0,4 Од/кг становили від 2,0 до 8,5 нг/мл більше діапазону доз, таким чином значно перевищуючи концентрації, які спостерігалися б при звичайному застосуванні лікарського засобу.</p> <p>Тестом <i>in vivo</i> був мікроядерний тест на миші з використанням підшкірних доз інсуліну лізпро від 2,5 до 10 Од/кг.</p> <p>Подібно до досліджень, проведених з інсуліном з інсуліном людським, усі були однозначно негативними, що вказує на те, що малоімовірно, що інсулін лізпро буде мутагенним у людей.</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Див. інформацію, наведену в «3) Генотоксичність: <i>in vitro</i>»</p> <p>Тестом <i>in vivo</i> був мікроядерний тест на миші з використанням підшкірних доз інсуліну лізпро від 2,5 до 10 Од/кг.</p> <p>Подібно до досліджень, проведених з людським інсуліном, усі були однозначно негативними, що вказує на те, що малоімовірно, що інсулін лізпро буде мутагенним у людей.</p>
<p>4) канцерогенність: довгострокові дослідження</p>	<p>У 12-місячному дослідженні на щурах лінії Fischer 344 доказів пухлинної дії не було виявлено. Однак такий же результат спостерігався в іншому 12-місячному токсикологічному дослідженні,</p>

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

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

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	LY275585 (Lys B28, Pro B29) інсулін людський порівняно з Хумуліном Р: Підшкірна ін'єкція; ПРОТОКОЛ F3Z-LC-ІММ
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	1992 рік
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	10 здорових чоловіків
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілями цього дослідження були: (а) визначення безпеки (Lys B28, Pro B29) людського інсуліну [ЛізПро] і (б) порівняння фармакокінетики та глюкодинаміки ЛізПро з Хумуліном Р (інсулін людський звичайний). У цьому звіті обговорюється визначення

	фармакокінетики та глюкодинаміки ЛізПро.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне, клемп-тест
12. Основні критерії включення	<p>У цьому дослідженні взяли участь десять (10) здорових чоловіків-добровольців. Учасників дослідження відбирали на основі стану здоров'я, визначеного за допомогою фізичного огляду, набору лабораторних досліджень, ЕКГ, рентгенографії грудної клітки, віку (від 21 до 52 років) і статі. У всіх осіб концентрація глюкози в крові натше була менше 115 мг/дл. Учасники дослідження мали глюкозотолерантний тест (ГТТ) в межах норми з концентрацією глюкози в крові менше 140 мг/дл через дві години після приймання 75 г глюкози.</p> <p>У жодного учасника в анамнезі не було цукрового діабету, виразкової хвороби, atopії чи алергії на лікарські засоби або серцево-судинних захворювань. Окрім того, учасники не мали порушень функції печінки чи нирок відповідно до клінічних лабораторних тестів і фізичного огляду.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 5, 10 Од для п/ш ін'єкцій; 2 лікування/учасника, кожне лікування становить одну дозу
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інсулін людський звичайний 5, 10 Од для п/ш ін'єкцій; 2 лікування/учасника, кожне лікування становить одну дозу.
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	Було проведено порівняння між двома групами лікування (ЛізПро та Хумулін) за наступними фармакокінетичними параметрами: Cl_s/F , β , $V\beta/F$, V_{ss}/F , MRT, C_{max} і t_{max} .
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується для даного дослідження.
18. Статистичні методи	Порівняння обмежувались дев'ятьма учасниками, які отримували дози 10 Од. Окрім порівняння фармакокінетичних параметрів, фармакодинамічні вимірювання порівнювали між лікуваннями. Порівнювали

	<p>глюкодинамічні вимірювання (R_{max}, TR_{max} і G_{tot}), а також вимірювання артеріального тиску та серцевого ритму. Крім того, було проведено порівняння між лікуваннями різних констант швидкості та фармакокінетичних параметрів, описаних у моделі ефекту (k_a, K, k_{eo}, V/F, EC_{50}, and γ). Артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень додатково порівнювали кожного разу, коли проводили вимірювання, а також між лікуваннями.</p> <p>Після того, як дані кожного учасника були пристосовані до камерної моделі ефекту, генерували прогнозовані камерні концентрації ефекту. Було проведено порівняння між лікуваннями фармакокінетичних показників, що відносяться до цих прогнозованих камерних концентрацій ефекту (C_{max}, t_{max}, AUC і MRT) на додаток до тих, що стосуються вимірюваних концентрацій у сироватці крові. Порівняння між лікуваннями фармакокінетичних і глюкодинамічних значень було проведено за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) з урахуванням ефектів учасника та періоду. Артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень порівнювали за допомогою ANOVA із порівняннями між часом збору даних, вкладеними в порівняння між лікуваннями. Статистична програма SAS (версія 5.18, встановлена на моделі VAX 8800) була використана для всіх статистичних порівнянь із процедурою загальних лінійних вимірювань (PROC GLM).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Чоловіки віком від 21 до 52 років</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>ЛізПро викликає статистично вищі максимальні концентрації в сироватці крові (C_{max}), досягає C_{max} раніше (t_{max}) і залишається в організмі протягом коротшого періоду часу, виміряного середнім часом утримання (MRT), ніж звичайний людський інсулін (Хумулін Р) після підшкірної ін'єкції ($p < 0,05$).</p> <p>Глюкодинаміка ЛізПро, оцінена за швидкістю інфузії глюкози (GIR), показала більш ранній і дещо вищий максимальний показник GIR, ніж Хумулін Р. Максимальна швидкість інфузії (R_{max}) статистично не відрізнялася</p>

	<p>при порівнянні між лікуваннями, хоча час досягнення R_{max} (TR_{max}) був значно меншим. Криві залежності GIR і часу показали, що дія ЛізПро була коротшою, ніж Хумуліну Р. Порівняння загальних інфузій глюкози (G_{tot}) кожного лікарського засобу показало, що ЛізПро викликав меншу кумулятивну відповідь, ніж Хумулін Р ($p < 0,05$), коли вводили еквімолярні дози ЛізПро та Хумуліну Р. Здається, ЛізПро має трохи нижчу ефективність, ніж Хумулін Р, за своїми ефектами інсуліну на кореляцію прогнозованих концентрацій в камері з GIR. Однак, його клінічне значення може бути незначним. Як ЛізПро, так і Хумулін Р виявляли ефект гістерезису, коли GIR порівнювали із концентраціями в сироватці. Гістерезис, пов'язаний з ЛізПро, був більш вираженим, ніж у Хумулін Р. Камерна модель ефекту змогла зруйнувати залежність гістерезису концентрації та GIR і створити лінійну кореляцію. Лінійні кореляції GIR із концентраціями в сироватці крові були отримані для кожного лікарського засобу.</p>
21. Результати безпеки	Не застосовується для даного дослідження.
22. Висновок (заклучення)	<p>Початок, тривалість і максимальний ефект відрізнялися від ефекту звичайного інсуліну. ЛізПро має більш швидкий початок ефекту з рівною або більшою інтенсивністю відповіді, ніж Хумулін Р. Окрім того, відповідь виникає раніше, і вона має меншу тривалість, ніж у Хумуліну Р.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Возна І.О.
(П. І. Б.)²⁵



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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	[Lys(B28), Pro (B29)] – інсулін людський порівняно з [Lys(B28), Pro (B29)] – інсуліном людським з цинком; F3Z-LC-IMAB
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	1992 рік
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	10 учасників.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити вплив цинку на фармакокінетику та глюкодинаміку ЛізПро. Таким чином, ми порівнювали ЛізПро з ЛізПро з цинком. Для додаткової інформації ми додали Хумулін Р, що вводиться за допомогою підшкірної (п/ш)


	та внутрішньовенної (в/в) ін'єкції.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне, клемп-тест.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки-добровольці віком від 21 до 52 років включно проходили скринінг перед включенням у дослідження, використовуючи історію хвороби, фізичний огляд, загальний аналіз крові (ЗАК), аналіз сечі, хімічний аналіз сироватки крові, електрокардіограму, рентген грудної клітки та двогодинний тест на толерантність до глюкози. Результати цього скринінгу відповідали стану здоров'я, а учасники відповідали критеріям Національної групи даних про діабет щодо нормальної толерантності до глюкози.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро з цинком 10 Од п/ш, розчин
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 10 Од п/ш ліофілізований. Звичайний людський інсулін 10 Од п/ш; Звичайний людський інсулін 10 Од в/в
15. Супутня терапія	Не застосовували.
16. Критерії оцінки ефективності	Проведено порівняння між чотирма групами лікування (ЛізПро, ЛізПро з цинком, Хумулін Р в/в і Хумулін Р п/ш) щодо фармакокінетичних та глюкодинамічних параметрів і констант швидкості.
17. Критерії оцінки безпеки	<u>Життєво-важливі ознаки.</u> Щоденно вимірювали частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск, температуру та частоту дихання. Вагу вимірювали за день до кожного лікування. <u>Збір побічних явищ.</u> Усі скарги, отримані спонтанно та за результатами співбесіди, були записані в медичну книгу. Було записано час початку та припинення, важкість результату та взаємозв'язок із досліджуваним лікарським засобом. Усі явища були класифіковані за найбільш прийнятним терміном з Умов класифікації явищ Eli Lilly (Events Classification Terms (ELECT)), словника на основі COSTART (Словник кодових термінів для побічних реакцій).

	<p><u>Клінічні лабораторні тести.</u> Кожного ранку отримували ЗАК, хімічний аналіз сироватки та аналіз сечі під час лікування інсуліном, а потім повторювали приблизно через 24 години.</p> <p><u>Антитіла до інсуліну в сироватці.</u> Сироватку для аналізу антитіл до інсуліну відбирали до першого лікування інсуліном, після виписки і, за можливості, через місяць після звільнення з дослідження.</p> <p><u>Антитіла до поліпептиду <i>E.coli</i> в сироватці</u> Сироватку для аналізу на антитіла до поліпептиду <i>E.coli</i> брали до першого лікування інсуліном, після виписки і, за можливості, через місяць після звільнення з дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Порівняння між методами лікування фармакокінетичних і глюкодинамічних значень було здійснено за допомогою аналізу дисперсійної моделі (ANOVA) для рандомізованого блочного дизайну, де суб'єктами є блок. Якщо спостерігався статистично значущий ефект лікування ($p < 0,05$), то проводилося парне порівняння між засобами лікування за допомогою тесту стьюдентизованого діапазону Тьюкі на рівні значущості $\alpha = 0,05$. Іноді вимірювання при в/в Хумуліну Р та дисперсія цих вимірювань істотно відрізнялися від вимірювань, отриманих під час лікування п/ш. Коли це траплялося, порівняння лікування проводили лише між лікуванням п/ш, щоб задовольнити припущення про структуру дисперсії. Усі зведення даних для цього статистичного аналізу були виконані за допомогою комп'ютерної програми SAS.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки віком 21-52 років
20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • ЛізПро з цинком і ЛізПро швидше всмоктуються і виводяться, ніж Хумулін Р після введення п/ш. • Абсорбція ЛізПро з цинком дещо затримується порівняно з ЛізПро після введення п/ш. Однак, глюкодинамічні профілі були подібні один до одного. Таким чином, незначна затримка абсорбції, викликана додаванням цинку, не має

	<p>клінічного значення.</p> <ul style="list-style-type: none"> Хумулін Р в/в виводиться швидше, ніж Хумулін Р п/ш. Це швидке виведення впливає на глюкодинаміку інсуліну; і, незважаючи на введення однакової дози, введення інсуліну цими шляхами не викликає однакового глюкодинамічного ефекту. На підставі модельованих досліджень, тобто пристосування рівня інфузії інсуліну сироватки та глюкози до моделі з компартмент-ефект, початок, тривалість і пікові ефекти різко відрізнялися між лікуваннями. Хумулін Р в/в мав найшвидший початок, найбільшу інтенсивність відповіді та найкоротшу тривалість дії. ЛізПро, і ЛізПро з цинком викликали ефект раніше, ніж Хумулін Р п/ш із порівнянною інтенсивністю та тривалістю. ЛізПро та ЛізПро з цинком проявляли максимальні пікові ефекти раніше, ніж Хумулін Р п/ш з меншою тривалістю дії. ЛізПро та ЛізПро з цинком порівнювали за ефектами.
21. Результати безпеки	Під час цього дослідження жодних серйозних і неочікуваних явищ не було. Усі явища були легкими та не призвели до залишкових ефектів.
22. Висновок (заключення)	Глюкодинамічний профіль лізпро з цинком такий самий, як і інсуліну лізпро.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Вознесіння
(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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проходила або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	LY275585: Визначення оптимальної дози порівняно з Хумуліном Р; F3Z-LC-IMAC
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	Квітень 1993 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	18 здорових чоловіків
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягала у визначенні фармакокінетики та глюкодинаміки LY275585 у діапазоні п/ш доз у людини. Подібний діапазон п/ш доз Хумуліну Р був включений як препарат порівняння. Крім того, внутрішньовенне введення LY275585 та Хумуліну Р дозволило

	<p>оцінити ефективність і біодоступність, що було як вторинна мета. У цьому звіті обговорюються фармакокінетика та глюкодинаміка LY275585 і Хумуліну Р.</p> <p>В остаточному медичному звіті протоколу F3Z-LC-IMAC розглядаються безпека та інші питання.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите збалансоване неповноблочне, клемп-тест
12. Основні критерії включення	<p>Вісімнадцять (18) здорових чоловіків-добровольців взяли участь у цьому дослідженні. Учасників відбирали на основі стану їхнього здоров'я, визначеного за допомогою фізичного огляду, набору лабораторних досліджень, ЕКГ, рентгенографії грудної клітки, віку (від 21 до 52 років) і статі. У всіх учасників концентрація глюкози в крові натще була менше 115 мг/дл.</p> <p>Учасники дослідження мали глюкозотолерантний тест (ГТТ) в межах норми з концентрацією глюкози в крові менше 140 мг/дл через дві години після приймання 75 г глюкози. У жодного учасника в анамнезі не було цукрового діабету, виразкової хвороби, атопії чи алергії на ліки або серцево-судинних захворювань. Крім того, учасники не мали порушень функції печінки чи нирок відповідно до клінічних лабораторних тестів і фізичного огляду.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: Інсулін лізпро 0,1, 0,2 Од/кг, в/в; 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,3 і 0,4 Од/кг, п/ш</p> <p>6 лікувань (4 п/ш, 2 в/в), кожне лікування становить одну дозу</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат порівняння: інсулін людський звичайний 0,1, 0,2 Од/кг в/в; 0,05, 0,1, 0,2, 0,3 і 0,4 Од/кг, п/ш</p>

	6 лікувань (4 п/ш, 2 в/в), кожне лікування становить одну дозу.
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінювали фармакокінетичні та глюकोдинамічні параметри
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується для даного дослідження.
18. Статистичні методи	<p>Були здійснені спроби визначення регресії для значень AUC, C_{max}, R_{max} і G_{tot} між дозами. Ці регресії були виконані за допомогою лінійних, квадратних і кубічних виразів на основі тестів з метою визначити, чи кожен компонент суттєво сприяв регресії.</p> <p>Було проведено два аналізи для вивчення характеристик відповіді на дозу п/ш ін'єкції для досліджуваних інсулінів. Спочатку аналізували дані останніх 12 учасників, встановлюючи дози на чотирьох рівнях (1, 2, 3 і 4). Цих учасників аналізували окремо, оскільки вони отримували однакову схему лікування, дози LY275585 і Хумуліну Р обмежувались 0,2 Од/кг і 0,3 Од/кг, відповідно. Цей аналіз використовував рандомізований, неповноблочний дизайн з учасником, лікуванням, рівнем і взаємодією лікування та рівнем як ефекти в моделі ANOVA.</p> <p>Другий аналіз включав усіх учасників у модель з використанням фактичних доз п/ш ін'єкцій, які отримували учасники. Тут використана регресійна модель із лише лікуванням як фіксованим ефектом і дозою у вигляді безперервної змінної.</p> <p>Усі узагальнення даних для цього статистичного аналізу проводили за допомогою комп'ютерної програми SAS (SAS Institute, Inc., SAS User's Guide: Statistics, Version 6, Fourth Edition, Cary,</p>

	NC: SAS Institute Inc., 1989).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки віком між 21 – 47 років
20. Результати ефективності	<p>Розподіл LY275585 є лінійним до дози 0,2 Од/кг включно. Розподіл LY275585 понад 0,2 Од/кг (до 0,4 Од/кг) виглядає нелінійним; однак ці дані є обмеженими і не можна дати остаточних результатів.</p> <p>Глюкодинаміка LY275585 була лінійною до 0,4 Од/кг.</p> <p>Розподіл Хумуліну Р є лінійним до доз 0,3 Од/кг включно. Оцінка лінійності для розподілу Хумуліну Р була неоднозначною: один показник (C_{max}) вказував на лінійність, а інший (AUC) вказував на нелінійність. Однак дані були обмеженими, і не можна дати остаточних результатів для дози більше 0,3 Од/кг.</p> <p>Глюкодинаміка Хумуліну Р була лінійною до 0,4 Од/кг, хоча регресія різних глюकोдинамічних вимірювань (R_{max}, G_{tot}) між дозами для LY275585 та Хумуліну Р не була паралельною.</p> <p>Порівняння в/в LY275585 і Хумуліну Р свідчить про те, що розподіл і глюкодинамічна поведінка обох лікарських засобів ідентичні у дозах 0,1 і 0,2 Од/кг, і показують, що ефективність LY275585 така ж, як і у Хумуліну Р.</p> <p>Розподіл в/в LY275585 та Хумуліну Р і глюкодинаміка є нелінійними між дозами 0,1 і 0,2 Од/кг, при цьому зазначено зменшення кліренсу обох між дозами.</p> <p>Усі лікування виявляли ефект гістерезису, якщо GIR порівнювати з концентраціями в сироватці.</p> <p>Гістерезис був найбільш вираженим при в/в, при цьому лікування LY275585 п/ш показували більший гістерезис, ніж Хумулін Р п/ш.</p>

	<p>Модель компартмент-ефект змогла зруйнувати співвідношення гістерезису концентрації та GIR і створити лінійні кореляції для всіх лікувань. Потім ці дані були використані для оцінювання початку, піку та тривалості різних видів лікування.</p> <p>LY275585 зберігає фармакокінетичні та глюкодинамічні особливості, що роблять його привабливим засобом для короточасного контролю глюкози при всіх дозах від 0,05 до 0,4 Од/кг.</p>
21. Результати безпеки	Не застосовується для даного дослідження.
22. Висновок (заклучення)	<p>Глюкодинамічна лінійність інсуліну лізпро та інсуліну людського звичайного до 0,4 Од/кг.</p> <p>Ефективність інсуліну лізпро в/в та інсуліну людського звичайного в/в однакова.</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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Елі Ліллі енд Компані, США; Ліллі Франс, Франція
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	LY275585: Вплив часу ін'єкції на постпрандіальну глікемію; F3Z-LC-IMAD
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	Не зазначений
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	N=14 учасників (6 чоловіків, 8 жінок) (12 завершених досліджень)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинними цілями цього дослідження були: (а) визначити найкращий час введення LY275585 і Хумуліну Р по відношенню до приймання їжі, та (б) оцінити дозу LY275585, необхідну для забезпечення належної регуляції глюкози порівняно з Хумуліном Р. Вторинною метою цього дослідження було

	визначити розподіл LY275585 і Хумуліну Р у хворих на цукровий діабет.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне
12. Основні критерії включення	У цьому дослідженні взяли участь дванадцять (12) хворих на цукровий діабет. Учасників відбирали на основі стану здоров'я, визначеного за допомогою фізичного огляду, набору лабораторних досліджень, ЕКГ, рентгенографії грудної клітки, віку (від 21 до 52 років) і статі. У всіх учасників концентрація глюкози в крові натще була менше 115 мг/дл.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: Інсулін лізпро, у разі потреби, п/ш 2 лікування/пацієнт, кожне лікування тривало 2 тижні
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння: Інсулін людський звичайний, у разі потреби, п/ш 2 лікування/пацієнт, кожне лікування тривало 2 тижні
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	Проведено порівняння значень S_{max} і t_{max} між двома групами лікування (LY275585 і Хумуліном). Порівняння включало спостережувані, скориговані рівні базального інсуліну та скориговані нормалізовані на дозу значення S_{max} і t_{max} . Крім того, було проведено порівняння встановлених комп'ютером параметрів (S_{max} і t_{max} , $AUC_{0-\infty}$, K_e і k_a) між лікуваннями.
17. Критерії оцінки безпеки	Не оцінювалась
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) був використаний для порівняння між лікуваннями, які також враховували ефекти послідовності та періоду для двовибіркового перехресного дизайну. Статистичну програму SAS використовували для всіх статистичних порівнянь.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки віком 28-72 років
20. Результати ефективності	Ці дані мали високу інтер- та інтраіндивідуальну варіабельність,

	<p>незважаючи на корекцію базального інсуліну та нормалізацію дози. Для деяких пацієнтів ця варіабельність призводила до поганих математичних описів.</p> <p>Незважаючи на високу варіабельність, все ще були наявні докази, які свідчили про те, що LY275585 викликає вищі максимальні концентрації в сироватці крові (C_{max}) і досягає C_{max} раніше (t_{max}) порівняно з інсуліном людським звичайним (Хумулін Р).</p> <p>Дані, скориговані для введення базальних інсулінів і введеної дози, вказують, що LY275585 викликає еквівалентну AUC порівняно зі звичайним інсуліном.</p> <p>Докази більш швидкого початку та коротшої тривалості дії у пацієнтів підтверджують подібні спостереження у здорових добровольців. Ці якості роблять LY275585 чудовим кандидатом для короткотривалого контролю глюкози.</p>
21. Результати безпеки	Не оцінювалась.
22. Висновок (заклучення)	Час введення інсуліну лізпро ближче до приймання їжі порівняно з інсуліном людським звичайним.

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	СТ01931 проти СТ02428, Біоеквівалентність; F3Z-LC-IMAE
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	1993
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	16 здорових чоловіків
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити ефекти змін лікарської форми на біодоступність та глюकोдинаміку LY275585 (ЛізПро) після підшкірної ін'єкції.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне
12. Основні критерії включення	У цьому дослідженні взяли участь

	<p>шістнадцять (16) здорових чоловіків-добровольців. Учасників відбирали на основі стану здоров'я, визначеного за допомогою фізичного огляду, набору лабораторних досліджень, ЕКГ, рентгенографії грудної клітки, віку (від 21 до 59 років) і статті. Крім того, індекс маси тіла учасника (ІМТ) був менше 28 кг/м² (ІМТ = вага[кг] / зріст[м]²). У всіх учасників концентрація глюкози в крові натще була менше 115 мг/дл. Учасники дослідження мали глюкозотолерантний тест (ГТТ) в межах норми з концентрацією глюкози в крові менше 140 мг/дл через дві години після приймання 75 г глюкози.</p> <p>У жодного учасника в анамнезі не було цукрового діабету, виразкової хвороби, атопії чи алергії на ліки або серцево-судинних захворювань. Крім того, учасники не мали порушень функції печінки чи нирок відповідно до клінічних лабораторних тестів і фізичного огляду.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний лікарський засіб: інсулін лізпро 10 Од (нова лікарська форма); п/ш.</p> <p>2 лікування/пацієнт, кожне лікування тривало 1 тиждень</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Стандарт: інсулін лізпро 10Од (існуюча лікарська форма); п/ш.</p> <p>2 лікування/пацієнт, кожне лікування тривало 1 тиждень.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовувалась .
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Глюкодинамічні ефекти також визначали кількісно на основі моніторингу процедури клемп-тесту глюкози, при цьому максимальну швидкість інфузії глюкози (R_{max}), час досягнення R_{max} (TR_{max}) і загальну кількість</p>

	введеної глюкози (G_{tot}) використовували як репрезентативні вимірювання.
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується для даного дослідження.
18. Статистичні методи	Біоеквівалентність базувалася на порівнянні шести первинних фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів між двома лікарськими формами: AUC^0 , C_{max} , t_{max} , R_{max} , TR_{max} і G_{tot} . Значення AUC і C_{max} були логарифмічно перетворені перед статистичними порівняннями. Для порівняння всіх параметрів був використаний дисперсійний аналіз (ANOVA), який підходить для двовибіркового перехресного дизайну. Послідовність, період та ефекти лікування були включені в статистичну модель. Крім того, для порівняння AUC^0 і C_{max} , двох найважливіших параметрів, що визначають біоеквівалентність, використовували тест на включення довірчого інтервалу 90%. Для всіх статистичних порівнянь використовували статистичну програму SAS (версія 6.18).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, гощо)	Чоловіки, 21-59 років
20. Результати ефективності	Діючі (існуючі) та нові лікарські форми LY275585 U-100 давали еквівалентні значення AUC , C_{max} і t_{max} (ANOVA і результати тесту включення 90% інтервалу). На основі порівняння значень R_{max} , TR_{max} і G_{tot} між двома лікарськими формами LY275585 не спостерігали ніяких глюкодинамічних різниць.

	Ці дані свідчать про те, що існуючі та нові лікарські форми LY275585 є як біофармацевтично, так і фармакодинамічно еквівалентними.
21. Результати безпеки	Не оцінювалась.
22. Висновок (заклучення)	Нові та старі лікарські форми, протестовані у дослідженні ЛізПро F3Z-LC-IMAE, вважаються біоеквівалентними щодо кінетики інсуліну та статистично недиференційованими щодо динаміки глюкози.

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьом (автономне досьом) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	LY275585 порівняно з Хумуліном ®P: терапія перед вживанням їжі при діабеті I типу; Дослідження F3Z-МС-ІОАА (b)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	Липень 1992 р. – жовтень 1993 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 14 дослідних центрів
9. Кількість досліджуваних	171 включено; 167 рандомізовано. ЛізПро: чоловіків 41, жінок 40 Хумулін Р: чоловіків 39, жінок 47
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти ЛізПро з Хумуліном Р з урахуванням відхилення постпрандіального рівня глюкози, частоти випадків гіпоглікемії

	у зв'язку з контролем глікемії, метаболічним контролем, безпекою пацієнтів з діабетом I типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, паралельне, відкрите, контрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом I типу віком від 12 до 70 років, які отримували людський інсулін принаймні 2 місяці та дали інформовану згоду перед дослідженням.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (інсулін лізпро) 100 Од/мл;
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хумулін Р (людський інсулін, ін'єкційний, Фармакопея США (USP) [оригінальний ДНК-рекомбінантний] (100 Од/мл)
15. Супутня терапія	Базальний Хумулін У (людський інсулін [оригінальний ДНК-рекомбінантний] розширена суспензія цинку (100 Од/мл)
16. Критерії оцінки ефективності	До аналізів були включені параметри метаболічного контролю всіх пацієнтів (HbA _{1c} , глюкоза крові натще, 1- та 2-годинні постпрандіальні рівні глюкози, ліпіди) та гіпоглікемія
17. Критерії оцінки безпеки	До аналізу безпеки були включені всі пацієнти. Оцінювали побічні явища та лабораторні значення.
18. Статистичні методи	Аналіз первинних вимірювань ефективності, порівнюючи дві групи лікування, проводили з використанням аналізу дисперсійної моделі. Ця модель включала ефекти лікування, дослідника та їх взаємодію під час кожного візиту, у кінцевій точці (останнє вимірювання для кожного пацієнта) та із середнім значенням для терапії (середнє значення всіх вимірювань під час терапії для кожного пацієнта), використовуючи дані усіх пацієнтів, рандомізованих у цьому дослідженні. Також було проведено порівняння в рамках лікування, що вивчало зміни відносно вихідного рівня. Також проводили порівняння між лікуваннями для різних параметрів безпеки. Були проведені підгрупові аналізи для вивчення диференціального ефекту групи лікування та демографічної підгрупи на первинні параметри ефективності та частоту

	виникнення побічних явищ, спричинених лікуванням.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки Середній вік 30,7 років.
20. Результати ефективності	Приймання ЛізПро безпосередньо перед їжею покращує контроль постпрандіального рівня глюкози порівняно з Хумуліном Р, якщо його вводити щонайменше за 30-45 хвилин до їжі. Покращення глікемічного контролю не пов'язане із збільшенням частоти чи рівня гіпоглікемії, а також не є результатом збільшення дози ЛізПро порівняно з Хумуліном Р. Для пацієнтів з нижчими показниками глюкози крові натще, відсоток випадків гіпоглікемії при лікуванні ЛізПро менший, ніж при лікуванні Хумуліном Р. Покращення контролю постпрандіального рівня глюкози за допомогою ЛізПро призвело до невеликого, але статистично значущого покращення загального глікемічного контролю за оцінкою гемоглобіну A_{1c} порівняно з Хумуліном Р у кінцевій точці та в середньому під час терапії.
21. Результати безпеки	Не було клінічно чи статистично значущих відмінностей між лікуваннями у кількості чи типах побічних явищ, що виникли у пацієнтів, які отримували ЛізПро, порівняно з Хумуліном Р. Пацієнти в обох групах лікування були однаково здатні розпізнавати та лікувати свої випадки гіпоглікемії. Жоден з лабораторних досліджуваних показників не виявив клінічно значущої різниці між лікуваннями. Не було ніякої різниці у відповіді антитіл, викликаної ЛізПро, порівняно з Хумуліном Р, що свідчить про те, що ЛізПро не є більш імуногенетичним, ніж людські інсуліни.
22. Висновок (заклучення)	Під час терапії інсуліном лізпро відхилення 2-годинного постпрандіального рівня глюкози було стабільно нижчим, порівняно з Хумуліном Р, без збільшення частоти випадків гіпоглікемії.

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	LY275585 порівняно з Хумуліном®P: терапія перед вживанням їжі при діабеті II типу; Дослідження F3Z-MC-IOAB (b)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	Липень 1992 р. - жовтень 1993 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 13 дослідних центрів
9. Кількість досліджуваних	157 включено; 145 рандомізовано. ЛізПро: чоловіків 36, жінок 36 Хумулін P: чоловіків 41, жінок 32
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти ЛізПро з Хумуліном P з урахуванням відхилення постпрандіального рівня глюкози, частоти випадків гіпоглікемії у зв'язку з контролем глікемії, метаболічним контролем, безпекою пацієнтів з діабетом II

	типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, паралельне, відкрите, контрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом II типу віком від 35 до 70 років, які отримували людський інсулін принаймні 2 місяці та дали інформовану згоду перед дослідженням.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (інсулін лізпро) (100 Од/мл)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хумулін Р (людський інсулін, ін'єкційний, Фармакопея США (USP) [оригінальний ДНК-рекомбінантний] (100 Од/мл)
15. Супутня терапія	Хумулін У (людський інсулін [оригінальний ДНК-рекомбінантний] розширена суспензія цинку (100 Од/мл)
16. Критерії оцінки ефективності	До аналізів були включені параметри метаболічного контролю всіх пацієнтів (гемоглобін А1с, глюкоза крові натще, 1- та 2-годинні постпрандіальні рівні глюкози, ліпіди) та гіпоглікемія.
17. Критерії оцінки безпеки	До аналізу безпеки були включені всі пацієнти. Оцінювали побічні явища та лабораторні значення.
18. Статистичні методи	Аналіз первинних вимірювань ефективності, порівнюючи дві групи лікування, проводили з використанням аналізу дисперсійної моделі. Ця модель включала ефекти лікування, дослідника та їхню взаємодію під час кожного візиту, у кінцевій точці (останнє вимірювання для кожного пацієнта) та із середнім значенням для терапії (середнє значення всіх вимірювань під час терапії для кожного пацієнта), використовуючи дані усіх пацієнтів, рандомізованих у цьому дослідженні. Також було проведено порівняння в рамках лікування, що вивчало зміни відносно вихідного рівня. Також проводили порівняння між лікуваннями для різних параметрів безпеки. Були проведені підгрупові аналізи для вивчення диференціального ефекту групи лікування та демографічної підгрупи на первинні параметри ефективності та частоту виникнення побічних явищ, спричинених

	лікуванням.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки. Середній вік 56,5 років
20. Результати ефективності	ЛізПро, який вводиться безпосередньо перед їжею, підтримує постпрандіальний рівень глюкози після їжі в межах норми та в середньому призводить до зниження 1- та 2-годинного постпрандіального відхилення, порівняно з Хумуліном Р, який вводиться за 30-45 хвилин до їжі. Більший відсоток пацієнтів у групі ЛізПро досягав 2-годинного постпрандіального рівня глюкози в межах норми (8 ммоль/л). Однак ніякої різниці в лікуванні не було у пацієнтів, які досягли 2-годинного постпрандіального рівня глюкози в межах 20 % від їхнього значення натще, або пацієнтів зі зменшенням ≥ 50 % 2-годинного відхилення. Покращення контролю постпрандіального рівня глюкози не було пов'язане зі збільшенням частоти або ступеня гіпоглікемії, а також не було результатом збільшення дози ЛізПро порівняно з Хумуліном Р.
21. Результати безпеки	Не було клінічно чи статистично значущих відмінностей між лікуваннями у кількості чи типах побічних явищ, що виникли у пацієнтів, які отримували ЛізПро, порівняно з Хумуліном Р. Пацієнти в обох групах лікування були однаково здатні розпізнавати та лікувати свої випадки гіпоглікемії. Жоден з лабораторних аналізованих показників не виявив клінічно значущої різниці між лікуваннями. Жоден із вимірних антитіл не показав клінічно значущої різниці між лікуваннями.
22. Висновок (заклучення)	Інсулін лізпро, який вводиться безпосередньо перед основним прийманням їжі, підтримує постпрандіальні відхилення глюкози в межах норми і в середньому призводить до зниження 1- та 2-годинних постпрандіальних відхилень без збільшення частоти випадків гіпоглікемії.

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	LY275585 порівняно з Хумуліном®P: терапія перед вживанням їжі при діабеті I типу; Дослідження F3Z-МС-ІОАС (b)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	Липень 1992 р. - жовтень 1993 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 17 дослідних центрів
9. Кількість досліджуваних	174 включено; 169 рандомізовано ЛізПро: чоловіків 41, жінок 40; загалом 81 Хумулін P: чоловіків 46, жінок 42; загалом 88
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти ЛізПро з Хумуліном P з урахуванням відхилення постпрандіального рівня глюкози, частоти випадків гіпоглікемії у зв'язку з контролем глікемії, метаболічним контролем і безпекою пацієнтів з діабетом I

	типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Контрольоване, відкрите, рандомізоване, паралельне дослідження
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом I типу віком від 12 до 70 років, які отримували людський інсулін принаймні 2 місяці та дали інформовану згоду перед дослідженням.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (інсулін лізпро) (100 Од/мл)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хумулін Р людський інсулін, ін'єкційний, Фармакопея США (USP) [оригінальний ДНК-рекомбінантний] (100 Од/мл)
15. Супутня терапія	Хумулін Н (людський інсулін [оригінальний ДНК-рекомбінантний] суспензія ізофану) (100 Од/мл)
16. Критерії оцінки ефективності	До аналізів були включені показники метаболічного контролю всіх пацієнтів (гемоглобін А1с, глюкоза крові натще, 1- та 2-годинні постпрандіальні рівні глюкози, ліпіди) та гіпоглікемія.
17. Критерії оцінки безпеки	До аналізів безпеки були включені всі пацієнти. Оцінювали побічні явища та лабораторні значення.
18. Статистичні методи	Аналіз первинних вимірювань ефективності, порівнюючи дві групи лікування, проводили з використанням аналізу дисперсійної моделі. Ця модель включала ефекти лікування, дослідника та їхню взаємодію під час кожного візиту, у кінцевій точці (останнє вимірювання для кожного пацієнта) та із середнім значенням для терапії (середнє значення всіх вимірювань під час терапії для кожного пацієнта), використовуючи дані усіх пацієнтів, рандомізованих у цьому дослідженні. Також було проведено порівняння в рамках лікування, що вивчало зміни відносно вихідного рівня. Також проводили порівняння між лікуваннями для різних параметрів безпеки. Були проведені підгрупові аналізи для вивчення диференціального ефекту групи лікування та демографічної підгрупи на первинні параметри ефективності та частоту виникнення побічних явищ, спричинених

	лікуванням.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки, Середній вік 33,7 років
20. Результати ефективності	Загальний глікемічний контроль покращився у пацієнтів з діабетом I типу, які отримували базально-болусну схему, незалежно від типу швидкодіючого інсуліну. ЛізПро порівняно з Хумуліном Р призвів до зменшення 1- та 2-годинного постпрандіального рівня глюкози та відхилення глюкози раніше у дослідженні та більшого зменшення 2-годинного постпрандіального рівня глюкози крові. Покращення 2-годинного рівня глюкози та відхилення не було пов'язане зі збільшенням частоти або відсотка гіпоглікемії. Терапія ЛізПро призвела до зменшення кількості пацієнтів з >2 випадками гіпоглікемії за 30 днів порівняно з Хумуліном Р у пацієнтів з гемоглобіном A1c<7% або глюкозою крові натще <10 ммоль/л. ЛізПро є таким самим або кращим за Хумулін Р щодо постпрандіального відхилення глюкози, частоти гіпоглікемічних випадків у зв'язку з глікемічним контролем і загальним метаболічним контролем у пацієнтів з діабетом I типу.
21. Результати безпеки	Не було клінічно чи статистично значущих відмінностей між лікуваннями у кількості або типах побічних явищ, які виникли у пацієнтів, що отримували ЛізПро або Хумулін Р. У результаті лікування ЛізПро або Хумуліном Р клінічних змін частоти серцевих скорочень або артеріального тиску не було. Жоден лабораторний аналіз не показав клінічно чи статистично значущої різниці між лікуваннями. Жодне з виміряних антитіл не показало клінічно значущої різниці між лікуваннями. ЛізПро настільки ж безпечний, як і Хумулін Р, щодо виміряних параметрів безпеки гіпоглікемії, побічних явищ, які виникли внаслідок лікування, життєво важливих показників, показників клінічної хімії, гематології та імуногенності у пацієнтів з діабетом I типу.

22. Висновок (заключення)	Інсулін лізпро зменшив 2-годинні постпрандіальні відхилення більше, ніж Хумулін Р, без збільшення частоти випадків гіпоглікемії.
---------------------------	--

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	LY275585 порівняно з Хумуліном®P: терапія перед вживанням їжі при діабеті II типу; Дослідження F3Z-MC-IOAD (b)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	Липень 1992 р. – Вересень 1993 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 13 дослідних центрів
9. Кількість досліджуваних	160 включено; 150 рандомізовано ЛізПро: чоловіків 38, жінок 35; загалом 73 Хумулін P: чоловіків 38, жінок 39; загалом 77
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти ЛізПро з Хумуліном ® P з урахуванням відхилення постпрандіального рівня глюкози, частоти випадків гіпоглікемії у зв'язку з контролем глікемії, метаболічним контролем і безпекою пацієнтів з діабетом II

	типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, паралельне, відкрите, контрольоване дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом II типу віком від 35 до 70 років, які отримували людський інсулін принаймні 2 місяці та дали інформовану згоду перед дослідженням.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (інсулін лізпро) (100 Од/мл)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хумулін Р (людський інсулін, ін'єкційний, Фармакопея США (USP) [оригінальний ДНК-рекомбінантний] (100 Од/мл)
15. Супутня терапія	Хумулін Н (інсулін людський [оригінальний ДНК-рекомбінантний] суспензія ізофану) (100 Од/мл)
16. Критерії оцінки ефективності	До аналізів були включені показники метаболічного контролю всіх пацієнтів (гемоглобін А1с, глюкоза крові натще, 1- та 2-годинні постпрандіальні рівні глюкози, ліпіди) та гіпоглікемія.
17. Критерії оцінки безпеки	До аналізів безпеки були включені всі пацієнти. Побічні явища та лабораторні показники оцінювали з метою лікування.
18. Статистичні методи	Аналіз первинних вимірювань ефективності, порівнюючи дві групи лікування, проводили з використанням аналізу дисперсійної моделі. Ця модель включала ефекти лікування, дослідника та їхню взаємодію під час кожного візиту, у кінцевій точці (останнє вимірювання для кожного пацієнта) та із середнім значенням для терапії (середнє значення всіх вимірювань під час терапії для кожного пацієнта), використовуючи дані усіх пацієнтів, рандомізованих у цьому дослідженні. Також було проведено порівняння в рамках лікування, що вивчало зміни відносно вихідного рівня. Також проводили порівняння між лікуваннями для різних параметрів безпеки. Були проведені підгрупові аналізи для вивчення диференціального ефекту групи лікування та демографічної підгрупи на первинні параметри ефективності та частоту виникнення побічних явищ, спричинених лікуванням.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки, Середній вік 55,5 років
20. Результати ефективності	<p>Загальний глікемічний контроль покращився у пацієнтів з діабетом II типу, які отримували базально-болусну схему, незалежно від типу швидкодіючого інсуліну. Однак ЛізПро, введений безпосередньо перед їжею, зменшив 2-годинне постпрандіальне відхилення глюкози в більшій мірі, ніж Хумулін Р, навіть якщо Хумулін Р вводили за 30 хвилин до їжі.</p> <p>ЛізПро є таким самим або кращим за Хумулін Р щодо постпрандіального відхилення глюкози та загального метаболічного контролю у пацієнтів з діабетом II типу.</p>
21. Результати безпеки	<p>Не було клінічно чи статистично значущих відмінностей між лікуваннями у кількості або типах побічних явищ, що виникли у пацієнтів, які отримували ЛізПро чи Хумулін Р. Пацієнти в обох групах лікування були однаково здатні розпізнавати та лікувати свої випадки гіпоглікемії. У результаті лікування ЛізПро чи Хумуліном Р не було клінічних або статистичних змін частоти серцевих скорочень або артеріального тиску порівняно з вихідним рівнем. Жоден з лабораторних досліджуваних показників не виявив клінічно значущої різниці між лікуваннями. Жоден із виміряних антитіл не показав клінічно значущої різниці між лікуваннями.</p> <p>ЛізПро настільки ж безпечний, як і Хумулін Р, щодо виміряних параметрів безпеки гіпоглікемії, побічних явищ, які виникли внаслідок лікування, життєво важливих показників, показників клінічної хімії, гематології та імуногенності у пацієнтів з діабетом II типу.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Приймання інсуліну лізпро безпосередньо перед основним прийманням їжі призвів до зниження 2-годинних постпрандіальних відхилень порівняно з Хумуліном Р без збільшення частоти випадків гіпоглікемії.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(П. І. Б.)



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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	LY275585 порівняно з Хумуліном®P: Терапія перед вживанням їжі нових пацієнтів з діабетом I типу; Дослідження F3Z-МС-ЮАЕ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Січень 1993 р. – квітень 1994 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 22 дослідних центри
9. Кількість досліджуваних	98 включено; 98 рандомізовано ЛізПро: чоловіків 28, жінок 22, загалом 50 Хумулін P: чоловіків 32, жінок 16, загалом 48
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти LY27558 із звичайним інсуліном з огляду на постпрандіальне відхилення глюкози, частоту випадків гіпоглікемії у зв'язку з глікемічним контролем, метаболічним контролем і безпекою у пацієнтів з діабетом I типу.

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, контрольоване, рандомізоване, паралельне дослідження. 35
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом I типу віком від 12 до 70 років, які перебували на людському інсуліні менше 2 місяців і дали інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (інсулін лізпро) (100 Од/мл) давали 3-4 рази на день перед їжею.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хумулін Р (інсулін людський, ін'єкція, Фармакопея США [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл) давали 3-4 рази на день перед їжею.
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	До аналізів були включені показники метаболічного контролю всіх пацієнтів (гемоглобін А1с, глюкоза крові натще, 1- і 2-годинний постпрандіальний рівень глюкози, ліпіди) та гіпоглікемія.
17. Критерії оцінки безпеки	Усі пацієнти були включені до аналізу безпеки. Побічні явища та лабораторні показники оцінювали на основі призначеного лікування.
18. Статистичні методи	Аналіз первинних вимірювань ефективності, порівнюючи групи лікування, проводили за допомогою аналізу дисперсійної моделі. Ця модель включала ефекти лікування, дослідника та їхню взаємодію під час кожного візиту, кінцеву точку (останнє вимірювання, що спостерігали для кожного пацієнта) та середнє значення для терапії (середнє значення всіх вимірювань, що спостерігали під час терапії для кожного пацієнта), використовуючи дані всіх пацієнтів, рандомізованих у цій групі досліджень. Також було проведено порівняння в межах лікування, що вивчало зміни відносно вихідного рівня. Також проводили порівняння між лікуваннями для різних параметрів безпеки. Були проведені підгрупові аналізи для вивчення диференціального ефекту групи лікування та демографічної підгрупи на первинні параметри ефективності та частоту виникнення побічних явищ, спричинених лікуванням.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки Середній вік 24,4 років

20. Результати ефективності	В цілому контроль глюкози покращився у нових пацієнтів з діабетом I типу незалежно від того, лікувались вони ЛізПро чи Хумуліном Р. Середні значення 2-годинного постпрандіального рівня глюкози та 2-годинного постпрандіального відхилення глюкози були нижчими у пацієнтів, які отримували ЛізПро, ніж у пацієнтів, які отримували Хумулін Р. Однак статистично різниця не відрізнялася. У двох групах не було ніякої різниці між лікуваннями у дозі інсуліну, частоті гіпоглікемії або відсотку гіпоглікемії. Пацієнти в обох групах лікування продемонстрували покращення у кожній з чотирьох основних областей аналізу якості життя, пов'язаного зі здоров'ям.
21. Результати безпеки	Не було клінічно значущих різниць між лікуваннями у кількості або типах побічних явищ, про які повідомляли пацієнти, які отримували ЛізПро або Хумулін Р. Пацієнти в обох групах лікування були однаково здатні розпізнавати та лікувати свої випадки гіпоглікемії. У результаті лікування ЛізПро чи Хумуліном Р не було клінічних або статистичних змін частоти серцевих скорочень або артеріального тиску порівняно з вихідним рівнем. Жоден з лабораторних досліджуваних показників не виявив клінічно значущої різниці між лікуваннями. Жоден із вимірних антитіл не показав клінічно значущої різниці між лікуваннями. ЛізПро настільки ж безпечний, як і Хумулін Р, щодо вимірних параметрів безпеки гіпоглікемії, побічних явищ, які виникли внаслідок лікування, життєво важливих показників, показників клінічної хімії, гематології та імуногенності у пацієнтів з діабетом I типу.
22. Висновок (заключення)	Інсулін лізпро зменшив 2-годинні постпрандіальні відхилення більше, ніж Хумулін Р, без збільшення частоти випадків гіпоглікемії.

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	LY275585 порівняно з Хумуліном®P: Терапія перед вживанням їжі нових пацієнтів з діабетом II типу; Дослідження F3Z-MC-IOAF
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Січень 1993 р. – квітень 1994 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 48 дослідних центрів
9. Кількість досліджуваних	377 включено; 375 рандомізовано ЛізПро: чоловіків 106, жінок 80, загалом 186 Хумулін P: чоловіків 105, жінок 84, загалом 189
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти LY27558 із звичайним інсуліном з огляду на постпрандіальне відхилення глюкози, частоту випадків гіпоглікемії у зв'язку з глікемічним контролем, метаболічним контролем і

	безпекою у пацієнтів з діабетом II типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, паралельне, відкрите, контрольоване дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом II типу віком від 35 до 85 років, які перебували на людському інсуліні менше 2 місяців і дали інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (інсулін лізпро) (100 Од/мл)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хумулін Р (інсулін людський, ін'єкція, Фармакопея США [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл)
15. Супутня терапія	Матеріал базального інсуліну – Хумулін Н (інсулін людський, ін'єкція, Фармакопея США [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл) або Хумулін У (інсулін людський [оригінальний ДНК-рекомбінантний] розширена суспензія з цинком) (100 Од/мл).
16. Критерії оцінки ефективності	До аналізів були включені показники метаболічного контролю всіх пацієнтів (гемоглобін А1с, глюкоза крові натще, 1- і 2- годинний постпрандіальний рівень глюкози, ліпіди) та гіпоглікемія.
17. Критерії оцінки безпеки	Усі пацієнти були включені до аналізу безпеки. Побічні явища та лабораторні показники оцінювали на основі призначеного лікування.
18. Статистичні методи	Аналіз первинних вимірювань ефективності, порівнюючи групи лікування, проводили за допомогою аналізу дисперсійної моделі. Ця модель включала ефекти лікування, дослідника та їхню взаємодію під час кожного візиту, кінцеву точку (останнє вимірювання, що спостерігали для кожного пацієнта) та

	<p>середнє значення для терапії (середнє значення всіх вимірювань, що спостерігали під час терапії для кожного пацієнта), використовуючи дані всіх пацієнтів, рандомізованих у цій групі досліджень. Також було проведено порівняння в межах лікування, що вивчало зміни відносно вихідного рівня. Також проводили порівняння між лікуваннями для різних параметрів безпеки. Були проведені підгрупові аналізи для вивчення диференціального ефекту групи лікування та демографічної підгрупи на первинні параметри ефективності та частоту виникнення побічних явищ, спричинених лікуванням.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Чоловіки, жінки Середній вік 56,9 років</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Початок інсулінотерапії у хворих на цукровий діабет II типу призвів до покращення глікемічного контролю незалежно від швидкодiючого інсуліну. Однак, лікування ЛізПро призвело до зниження середнього 2-годинного постпрандіального відхилення глюкози порівняно з лікуванням Хумуліном Р. Це покращення постпрандіальної глюкози не було пов'язане зі збільшенням дози або збільшенням ризику гіпоглікемії. В інших параметрах глікемічного контролю не було ніякої різниці між лікуваннями, а також істотної різниці у збільшенні ваги, ліпідів або якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Загальна частота гіпоглікемії була низькою, і менше ніж 60% пацієнтів відчували випадки гіпоглікемії під час будь-якого візиту.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Частота виникнення побічних явищ, які</p>

	<p>виникли внаслідок лікування, або життєво важливих ознак, не показала статистично значущої різниці між лікуваннями ЛізПро та Хумуліном Р. Частота та рівень гіпоглікемії були однаковими для двох груп лікування. Дев'яносто п'ять відсотків пацієнтів у кожній групі завжди мали змогу самостійно лікувати випадки гіпоглікемії. З лабораторних змінних лише аспартаттрансаміназа (AST/SGOT) показала статистично значущу, але не клінічно значущу різницю між лікуваннями ЛізПро та Хумуліном Р. Будь-які різниці в рівнях антитіл між лікуваннями не вважалися клінічно значущими. ЛізПро настільки ж безпечний, як і Хумулін Р, щодо вимірних параметрів безпеки гіпоглікемії, побічних явищ, які виникли внаслідок лікування, життєво важливих показників, клінічних лабораторних аналізів та імуногенності у пацієнтів з діабетом II типу, які нещодавно отримували інсулін.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Під час терапії інсуліном лізпро 2-годинне постпрандіальне відхилення глюкози було постійно нижче порівняно з Хумуліном Р без збільшення частоти випадків гіпоглікемії.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Розум С.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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	LY275585 порівняно з Хумуліном®P: Терапія перед вживанням їжі пацієнтів з діабетом I типу; Дослідження F3Z-MC-IOAG
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Січень 1993 р. – листопад 1993 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 101 дослідний центр
9. Кількість досліджуваних	1037 включено; 1008 рандомізовано ЛП/ХР: чоловіків 289, жінок 211, загалом 508 ХР/ЛП: чоловіків 296, жінок 212, загалом 500
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти LY27558 (ЛізПро) з Хумуліном P з огляду на постпрандіальне відхилення глюкози, частоту випадків гіпоглікемії у зв'язку з глікемічним контролем,

	метаболічним контролем і безпекою у пацієнтів з діабетом I типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, контрольоване, рандомізоване, двоперіодне перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом I типу віком від 12 до 70 років, які отримували людський інсулін протягом не менше 2 місяців і дали інформовану згоду перед дослідженням.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (інсулін лізпро) (100 Од/мл)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хумулін Р (інсулін людський, ін'єкція, Фармакопея США [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл)
15. Супутня терапія	Матеріал базального інсуліну – Хумулін Н (інсулін людський, ін'єкція, Фармакопея США [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) суспензія ізофану (100 Од/мл) Хумулін У (людський інсулін [оригінальний ДНК-рекомбінантний] розширена суспензія з цинком) (100 Од/мл)
16. Критерії оцінки ефективності	До аналізів ефективності були включені показники метаболічного контролю всіх пацієнтів (гемоглобін А1с, глюкоза крові натще, 1- і 2- годинний постпрандіальний рівень глюкози, ліпіди), доза інсуліну та частота гіпоглікемічних випадків.
17. Критерії оцінки безпеки	Дані всіх пацієнтів були включені до аналізу безпеки. Побічні явища та лабораторні показники оцінювали на основі призначеного лікування.
18. Статистичні методи	Для первинних вимірювань ефективності був використаний аналіз для перехресного дизайну з метою дослідження ефектів перенесення та лікування. Ця модель включала ефекти перенесення та лікування, дослідника та взаємодію перенесення та лікування з дослідником під час кожного візиту, у кінцевій точці (останнє вимірювання, що спостерігалася для кожного пацієнта), та середнє значення для терапії (середнє значення всіх вимірювань, що спостерігалися під час терапії для кожного пацієнта), використовуючи дані всіх пацієнтів,

	<p>рандомно віднесених до послідовності лікування у цьому дослідженні. Також в межах кожного періоду для кожного візиту, кінцевої точки та середнього значення терапії та їх змін відносно вихідного рівня проводили порівняння між лікуваннями та в межах лікування.</p> <p>Також проводили порівняння між лікуваннями для різних параметрів безпеки. Були проведені підгрупові аналізи для вивчення диференціального ефекту групи лікування та демографічної підгрупи на первинні параметри ефективності та частоту виникнення побічних явищ, спричинених лікуванням.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки Середній вік 33,4 роки
20. Результати ефективності	<p>Лікування ЛізПро порівняно з Хумуліном Р призводить до значного покращення 1- та 2-годинного постпрандіального контролю глюкози. Незважаючи на покращення постпрандіальної глюкози, значення гемоглобіну натще та A_{1c} не відрізнялися між двома групами у кінцевій точці. Це могло бути обумовлено вищою дозою базального інсуліну у періоді 2 у групі ЛП/ХР порівняно з періодом 1 у групі ХР/ЛП. Покращення не було пов'язане зі збільшенням дози інсуліну швидкої дії, хоча було невелике, але статистично значуще збільшення базальної дози інсуліну під час лікування ЛізПро. Не менш важливе значення для загальної терапії діабету має частота гіпоглікемії, яка була меншою під час лікування ЛізПро, ніж під час лікування Хумуліном Р. Окрім того, задоволеність лікуванням продемонструвала статистично значуще покращення у пацієнтів, які отримували ЛізПро, порівняно з тими, які отримували Хумулін Р. Лікування Ліз Про при цукровому діабеті I може призвести до покращення постпрандіального глікемічного контролю та рівня гемоглобіну A_{1c} такого ж, який досягається при прийманні Хумуліну Р, але зі значно меншою гіпоглікемією.</p>
21. Результати безпеки	У загальному аналізі не було клінічно чи статистично значущих різниць між лікуваннями у кількості або типі побічних явищ, про які повідомляли пацієнти будь-якої групи послідовностей, а також не було жодних

	<p>значних ефектів перенесення. Пацієнти в обох групах послідовностей були однаково здатні розпізнавати та лікувати свої випадки гіпоглікемії. У результаті лікування клінічних або статистичних змін частоти серцевих скорочень або артеріального тиску відносно вихідного рівня не було. Жоден з лабораторних показників не показав клінічно значущої різниці між лікуваннями.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Під час лікування інсуліном лізпро 1- і 2-годинні постпрандіальні відхилення глюкози були значно нижчі, ніж під час лікування Хумуліном Р. Частота випадків гіпоглікемії була нижчою у пацієнтів, які отримували інсулін лізпро.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	LY275585 порівняно з Хумуліном®P: Терапія перед вживанням їжі пацієнтів з діабетом II типу; Дослідження F3Z-MS-IOAH
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Січень 1993 р. – листопад 1993 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 78 дослідних центрів
9. Кількість досліджуваних	777 включено; 722 рандомізовано ЛізПро/Хумулін P: чоловіків 201, жінок 153, разом 354; Хумулін P/ЛізПро: чоловіків 192, жінок 176, загалом 368
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою було порівняти LY275585 (ЛізПро) з Хумуліном® P з огляду на постпрандіальне відхилення глюкози, частоту випадків гіпоглікемії у зв'язку з глікемічним

	контролем, метаболічним контролем і безпекою у пацієнтів з діабетом II типу. Вторинною метою було порівняти ЛізПро з наявним на даний момент Хумуліном Р щодо якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, фармакокінетики, швидкості дії інсулінів та імунологічної відповіді.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, контрольоване, рандомізоване, двоперіодне перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом II типу віком від 35 до 85 років, які отримували людський інсулін протягом не менше 2 місяців і дали інформовану згоду перед дослідженням.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (інсулін лізпро) (100 Од/мл)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хумулін Р (інсулін людський, ін'єкція, Фармакопоя США [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл)
15. Супутня терапія	<u>Матеріал базального інсуліну</u> Хумулін®Н (інсулін людський [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) суспензія ізофану (100 Од/мл) або Хумулін®У (інсулін людський [оригінальний ДНК-рекомбінантний] розширена суспензія з цинком) (100 Од/мл)
16. Критерії оцінки ефективності	До аналізів ефективності були включені показники метаболічного контролю всіх пацієнтів (гемоглобін А1с, глюкоза крові натще, 1- і 2- годинний постпрандіальний рівень глюкози, ліпіди), доза інсуліну та частота гіпоглікемічних випадків.
17. Критерії оцінки безпеки	Усі пацієнти були включені до аналізу безпеки. Побічні явища та лабораторні показники оцінювали на основі призначеного лікування.
18. Статистичні методи	Для первинних вимірювань ефективності був використаний аналіз для перехресного дизайну з метою аналізу ефектів перенесення та лікування. Ця модель включала ефекти перенесення та лікування, дослідника та взаємодію перенесення та лікування з дослідником під час кожного візиту, у кінцевій точці (останнє вимірювання, що спостерігалася для кожного пацієнта), та

	<p>середнє значення для терапії (середнє значення всіх вимірювань, що спостерігалися під час терапії для кожного пацієнта), використовуючи дані всіх пацієнтів, рандомно віднесених до послідовності лікування у цьому дослідженні. Також в межах кожного періоду для кожного візиту, кінцевої точки та середнього значення терапії та їх змін відносно вихідного рівня проводилося порівняння між лікуваннями та в межах лікування. Також проводили порівняння між лікуваннями для різних параметрів безпеки. Були проведені підгрупові аналізи для вивчення диференціального ефекту групи лікування та демографічної підгрупи на первинні параметри ефективності та частоту виникнення побічних явищ, спричинених лікуванням.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Чоловіки, жінки Середній вік 58,6 років</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Лікування ЛізПро порівняно з Хумуліном Р призводить до значного покращення постпрандіального контролю глюкози. Було відзначено клінічно значуще зниження 1- та 2-годинного постпрандіального рівня глюкози та відхилення глюкози. Гемоглобін A_{1c} не відрізнявся між двома групами в кінцевій точці; проте глюкоза натще в кінцевій точці була нижчою у групі Хумуліну Р. Покращення постпрандіального контролю глюкози не було пов'язане зі збільшенням дози інсуліну швидкої дії або з клінічно значущим збільшенням базального інсуліну. Лікування з ЛізПро призвело до того, що більша кількість пацієнтів відповідала коефіцієнту успіху терапії, 2-годинний постпрандіальний рівень глюкози крові ≤ 8 ммоль/л у всіх часових та кінцевих точках (19,6% порівняно з 12,1%, $p < 0,001$), і коли всі візити об'єднати ($p < 0,001$). Не було суттєвої різниці в інших двох критеріях між двома лікуваннями. Не менш важливе значення для загальної терапії діабету має частота гіпоглікемії, яка не збільшувалася з покращенням постпрандіального контролю глюкози в групі ЛізПро.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У загальному аналізі не було клінічно чи статистично значущих різниць між лікуваннями у кількості або типі побічних явищ, про які повідомляли пацієнти будь-якої групи послідовностей, а також не було жодних</p>

	<p>значних ефектів перенесення. Пацієнти в обох групах послідовностей були однаково здатні розпізнавати та лікувати свої випадки гіпоглікемії. У результаті лікування клінічних або статистичних змін частоти серцевих скорочень або артеріального тиску відносно вихідного рівня не було. Жоден з лабораторних показників не показав клінічно значущої різниці між лікуваннями. Жоден із вимірних антитіл не показав клінічно значущої різниці між лікуваннями.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Під час лікування інсуліном лізпро 1- і 2-годинні постпрандіальні відхилення глюкози були значно нижчі, ніж під час лікування Хумуліном Р без збільшення частоти випадків гіпоглікемії.</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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	Довгостроковий моніторинг безпеки у пацієнтів, яким проводиться лікування LY275585; Дослідження F3Z-МС-ІОАК
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Липень 1993 р. Цей проміжний звіт містить дані за перші 4 місяці лікування.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 44 дослідних центри
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 145, жінок 127; загалом 272
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Створення додаткових довгострокових даних про безпеку ЛізПро.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, неконтрольоване дослідження.

12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом I або II типу, які успішно завершили будь-яке з досліджень F3Z-МС-ЮАА, -ЮАВ, -ЮАС або -ЮАD та були рандомізовані до ЛізПро.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (інсулін лізпро) (100 Од/мл), призначений для комерційного використання.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовували
15. Супутня терапія	Базальні інсуліни (Хумулін® Н або Хумулін® У) як рекомендовано дослідником.
16. Критерії оцінки ефективності	Для цього дослідження параметри ефективності не вимірювали.
17. Критерії оцінки безпеки	Критерії безпеки включали моніторинг побічних явищ і вимірювання імуногенності. Рівні антитіл, специфічних до ЛізПро та людського інсуліну, перехресно-реактивні та антитіл до поліпептиду <i>Escherichia coli</i> аналізували на початку та під час візитів 3 і 4.
18. Статистичні методи	<p>Первинними даними, зібраними в цьому дослідженні безпеки, були побічні явища та рівень антитіл до поліпептиду <i>Escherichia coli</i> (ЕСР) та інсуліну. Загальна частота побічних явищ для реєстраційного матеріалу ЛізПро, виміряна за допомогою побічних явищ, які виникли внаслідок лікування, представлена з використанням як частоти, так і відсотка. Для порівняння частоти виникнення побічних явищ, які виникли внаслідок лікування, протягом перших 4 місяців поточного дослідження з частотою цих явищ, про які повідомляли протягом перших 3 місяців попередніх досліджень пацієнти у дослідженні ЮАК, використовували тест МакНемара. Також частоту побічних явищ додатково оцінювали щодо впливу статі, віку та типу діабету.</p> <p>Первинний аналіз антитіл – це зміна від вихідного рівня до кінцевої точки вимірювання за допомогою знакових рангів Вілкоксона. Також порівняння з вихідним рівнем було зроблено за допомогою аналізу дисперсійної моделі перетворених на ранг даних, які включали ефекти для типу діабету, базального інсуліну та взаємодії.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки
20. Результати ефективності	Не застосовували (див. 16. <i>Критерії оцінки ефективності</i>)
21. Результати безпеки	<p>Вісімнадцять пацієнтів повідомили про серйозні побічні явища (критерії Управління по контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA)) протягом 4-місячного інтервалу звітності. Ще три пацієнти повідомили про серйозні явища після візиту 4, але до дати припинення в квітні 1994 року. Два повідомлення були неочікуваними і, можливо, пов'язаними з лікуванням, але в обох випадках пацієнти продовжили дослідження. Жоден пацієнт не припиняв дослідження через побічне явище протягом перших 4 місяців лікування. Вісім пацієнтів припинили лікування з інших причин. Половина пацієнтів (137) повідомила про одне або більше побічних явищ, які виникли під час лікування протягом цього 4-місячного інтервалу. Синдром грипу, риніт, інфекція, хірургічне втручання та фарингіт – найчастіші побічні явища, які виникали при лікуванні.</p> <p>Відзначено статистично значуще, але клінічно неважливе підвищення рівня антитіла до людського інсуліну та перекресно-реактивних антитіл, але не зв'язування з антитілами, специфічними до ЛізПро.</p> <p>Дані за перші 4 місяці дослідження відображають тривале безпечне лікування діабету I і II типу пацієнтів, які приймають ЛізПро з Хумуліном Н або Хумуліном У в якості базального інсуліну. З 272 пацієнтів, які розпочали дослідження, 264 продовжили лікування більше 4 місяців.</p>
22. Висновок (заключення)	Інсулін лізпро – безпечне лікування хворих на цукровий діабет.

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Довгостроковий моніторинг безпеки у пацієнтів, яким проводиться лікування LY275585; Дослідження F3Z-MC-IOAN
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Липень 1993 р. - триває Це дослідження триватиме 2 роки або до тих пір, поки ЛізПро є комерційно доступним.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 96 дослідних центрів.
9. Кількість досліджуваних	Чоловіки 377, жінки 303; загалом 680
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Створення додаткових довгострокових даних про безпеку LY275585 (ЛізПро)
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, неконтрольоване дослідження.

12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом I або II типу, які успішно завершили дослідження F3Z-MC-IOG та IOAN; F3Z-MC-IOAN
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (інсулін лізпро) (100 Од/мл), призначений для комерційного використання.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовували
15. Супутня терапія	Базальні інсуліни (Хумулін® Н або Хумулін® У) як рекомендовано дослідником.
16. Критерії оцінки ефективності	Для цього дослідження параметри ефективності не вимірювали.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювали за допомогою моніторингу усіх побічних явищ і вимірювання антитіл до ЛізПро, людського інсуліну та поліпептиду <i>Escherichia coli</i> (ЕСР).
18. Статистичні методи	<p>Первинними даними, зібраними в цьому дослідженні безпеки, були побічні явища та рівень антитіл до поліпептиду <i>Escherichia coli</i> (ЕСР) та інсуліну.</p> <p>Загальну частоту побічних явищ для реєстраційного матеріалу ЛізПро, виміряну за допомогою побічних явищ, які виникли під час лікування, було внесено в таблиці, використовуючи як частоту, так і відсоток. Для порівняння частоти побічних явищ, які виникли під час лікування, протягом перших 4 місяців поточного дослідження з частотою цих явищ, про які повідомляли пацієнти в IOAN протягом 3 місяців фази ЛізПро у попередніх дослідженнях, використовували тест МакНемара. Також частоту побічних явищ додатково оцінювали щодо впливу статі, віку та типу діабету.</p> <p>Первинний аналіз антитіл – це зміна від вихідного рівня до кінцевої точки вимірювання. Ці порівняння були проведені за допомогою знакових рангів Вілкоксона. Також порівняння з вихідним рівнем було зроблено за допомогою аналізу дисперсійної моделі перетворених на ранг даних, які включали ефекти для типу діабету, базального інсуліну та взаємодії. Не проводили коригування для кількох аналізів, оскільки первинне порівняння проводили з</p>

	кінцевою точкою.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки
20. Результати ефективності	Не застосовували (див. 16. Критерії оцінки ефективності)
21. Результати безпеки	<p>Тридцять вісім пацієнтів, які отримували ЛізПро, перенесли 67 серйозних побічних явищ, які виникли під час лікування, протягом 4-місячного інтервалу звітності. Двоє пацієнтів припинили дослідження через побічні явища. За перші 4 місяці цього дослідження жоден пацієнт не помер. Одне повідомлення про смерть надійшло по телефону до 2 липня 1994 року. Хоча цей пацієнт помер після візиту 4, це описано в проміжному звіті. Всього 22 пацієнти припинили це дослідження протягом перших 4 місяців лікування.</p> <p>З 680 пацієнтів із дослідження ІОАН чотириста п'ять (59,6%) мали принаймні одне побічне явище у дослідженнях ІОАГ та ІОАН. Двісті вісімдесят сім пацієнтів (42,2%) мали хоча б одне побічне явище під час цього дослідження. Синдром грипу, інфекція та хірургічне втручання – побічні явища, що виникали під час лікування, про які найчастіше повідомляли.</p> <p>Відмічено статистично значуще, але клінічно неважливе збільшення рівнів перехресно реагуючих антитіл до інсуліну, без збільшення рівнів антитіл або специфічних до ЛізПро, або до людського інсуліну, або до ЕСР. Це свідчить про те, що реєстраційний матеріал ЛізПро настільки ж безпечний, як і при підготовці до клінічних досліджень щодо вимірних параметрів безпеки побічних явищ та імуногенності у пацієнтів з цукровим діабетом I і II типу.</p> <p>Протягом перших 4 місяців дослідження ця дата відображала тривале безпечне лікування пацієнтів з діабетом I або II типу, які отримували ЛізПро з Хумуліном У або Хумуліном Н як базальним інсуліном. Не було помітних змін у кількості, типі чи важкості побічних явищ, про які повідомляли пацієнти, які отримували реєстраційний матеріал ЛізПро, порівняно з їх попереднім</p>

	лікуванням матеріалом клінічних досліджень ЛізПро. З 680 пацієнтів, які розпочали дослідження, 658 пацієнтів продовжували лікування наприкінці цього 4-місячного інтервалу звітності.
22. Висновок (заключення)	Дані відображають тривале безпечне лікування пацієнтів, які отримують інсулін лізпро з базальним інсуліном.

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	Розподіл LY275585, [LYS (B28), PRO (B29)] інсуліну людського у пацієнтів з нирковою недостатністю. F3Z-MC-IOAP
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Листопад 1993 - Квітень 1994
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	25 учасників: 15 Чоловіків, 10 Жінок
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити безпеку, розподіл і глюкостатичну динаміку одноразової підшкірної дози LY275585 (ЛізПро) в осіб із нормальною функцією

	нирок і з різним ступенем ниркової недостатності. У цьому дослідженні також порівняли безпеку, фармакокінетику та фармакодинаміку ЛізПро з Хумуліном ®P у тих самих осіб.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Чоловіки і жінки віком 18-70 років
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: інсулін лізпро 0,1 Од/кг п/ш. 2 лікування/учасник, кожне лікування - це одна доза.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння: інсулін людський звичайний 0,1 Од/кг п/ш. 2 лікування/учасник, кожне лікування - це одна доза.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	Рівні С-пептидів і концентрації ЛізПро та Хумуліну P у сироватці крові аналізували через 12 годин після одноразової підшкірної ін'єкції.
17. Критерії оцінки безпеки	Усі побічні явища реєструвались незалежно від їх причинності.
18. Статистичні методи	Статистичне порівняння фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів проводили для кожного лікування (ЛізПро або Хумуліном P) серед чотирьох груп пацієнтів з різним ступенем функції нирок. Для цього порівняння використовували дисперсійний аналіз (ANOVA) з групою функції нирок як основним ефектом. Якщо F-тест з ANOVA був значущим, то тест Тукі використовували для попарного порівняння між групами з різними функціями нирок. Фармакокінетичні

	<p>та фармакодинамічні параметри порівнювали між лікуваннями в межах групи з функцією нирок за допомогою парного t-тесту. Для кореляції між фармакокінетичними і фармакодинамічними параметрами та кліренсом креатиніну використовували методи лінійної кореляції-регресії. Статистичну значущість визначали як $p \leq 0,05$.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Чоловіки і жінки віком 18-70 років.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Розраховані фармакокінетичні параметри та концентрація інсуліну в сироватці крові в залежності від часового проміжку вказують на те, що на фармакокінетичний розподіл ЛізПро та Хумуліну Р не впливало зниження функції нирок. Це є відмінністю від попередніх звітів, які вказували на значний вплив функції нирок на метаболічний кліренс інсуліну. Двома факторами, які могли вплинути на дані, було використання перорально харчової добавки для підтримки нормоглікемії та вплив ниркової недостатності на концентрацію С-пептиду в сироватці крові.</p> <p>Попередні дослідження повідомляли про статистично значущі різниці C_{max} і T_{max} після введення ЛізПро порівняно з Хумуліном Р з досягненням в два рази більшої максимальної концентрації ЛізПро в сироватці крові за половину часу порівняно з Хумуліном Р. У цьому дослідженні, хоча середне значення C_{max} мало тенденцію до збільшення, а середне значення T_{max} до зменшення для ЛізПро порівняно з Хумуліном Р у чотирьох групах учасників, статистично значуща різниця була відзначена лише у Групі та лише для C_{max}.</p>

	Виділення ендogenous інсуліну могло замаскувати різниці у цих учасників.
21. Результати безпеки	Про серйозні побічні явища для цього дослідження не повідомляли.
22. Висновок (заклучення)	Порушення функції нирок впливає на розподіл інсуліну лізпро та інсуліну людського звичайного подібним чином.

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	Основний звіт клінічного дослідження: LY275585 порівняно з Хумуліном® Р: Схема лікування інсуліном двічі на день пацієнтів з діабетом; Дослідження F3Z-MC-IOAY(b)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	11 серпня 1994 р. до 21 квітня 1997 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 46 дослідних центрів у частині В і 75 центрів в розширеному дослідженні.
9. Кількість досліджуваних	Частина В: чоловіків 114, жінок 101, загалом 215 Розширене: чоловіків 228, жінок 175, загалом 403
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою частини В дослідження було визначення альтернативних схем дозування інсуліну лізпро для пацієнтів, які не досягли прийняттого глікемічного контролю за

	допомогою інсуліну лізпро за схемою двічі на день у частині А, та збір додаткових даних про безпеку від пацієнтів, які застосовують інсулін лізпро. Метою розширеного дослідження було отримання довгострокових даних про безпеку застосування інсуліну лізпро.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Щоб бути включеними у частину В, пацієнти повинні були успішно завершити частину А, і на думку дослідника, не досягли прийнятного глікемічного контролю. Щоб бути включеними до розширеного дослідження, пацієнти повинні успішно пройти дослідження ІОАУ (частина А або частина А і В). Пацієнтки мали бути виключені з дослідження ІОАУ та розширеного дослідження, якщо вони були вагітні або мали намір завагітніти протягом усього періоду досліджень, чи були сексуально активні жінки дітородного віку, які не активно застосовували засоби контрацепції за допомогою оральних контрацептивів, внутрішньоматкової спіралі (ВМС), бар'єрного методу плюс сперміцид або іншого попередньо затвердженого методу; або мали будь-яку ситуацію, яка, на думку дослідника, заважала їм виконувати або завершувати дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (інсулін лізпро) (100 Од/мл)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінки ефективності включали профіль глюкози крові, випадки та частоту гіпоглікемії, гемоглобін А1с, збільшення ваги та середньодобову дозу інсуліну (тільки частина В).
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали на основі побічних явищ, які виникали під час лікування (частина В і розширене дослідження) та вимірювань артеріального тиску (тільки частина В).
18. Статистичні методи	Дані були підсумовані загалом та з використанням груп лікування з частини В і загалом для розширеного дослідження.

	<p>Статистичні оцінки ґрунтувалися на даних усіх пацієнтів, які продовжили або частину В, або розширене дослідження. Основна причина припинення дослідження була підсумована загалом, за основною причиною та за візитом. Характеристики пацієнтів для обох досліджень були узагальнені з використанням описової статистики для безперервних змінних і з використанням частот і відсотків для категорійних змінних. Змінні ефективності були представлені як середні та стандартні відхилення. Дослідження значущості для аналізу ефективності не проводили. Аналіз безпеки ґрунтувався на побічних явищах, кодованих за допомогою словника COSTART і узагальнених за системою організму та бажаним терміном.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Чоловіки, жінки Вік 18-70 років</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Не зазначені</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Інсулін лізпро добре переносився під час частини В і розширеного дослідження дослідження ЮАУ. Під час частини В дослідження жоден пацієнт не помер. Три пацієнти (1%) повідомили про серйозні побічні явища (хірургічне втручання, гіпертензію, геморагічний гастрит, блювоту та зневоднення) і не було несподіваних, можливо причинно-наслідкових, серйозних побічних явищ. Один пацієнт (<1%) передчасно припинив лікування через побічне явище (головний біль). Під час розширеного дослідження померло 5 пацієнтів (1%). Шістдесят три (16%) пацієнтів повідомили про серйозні побічні явища; серед них було одне несподіване, можливо причинно-наслідкове серйозне побічне явище (інсульт). Сім пацієнтів (2%) припинили дослідження завчасно через побічне явище. Причинами смерті під час розширеного дослідження були захворювання печінки (1 пацієнт), інфаркт міокарда (2 пацієнти), зупинка серця (1 пацієнт) та сепсис (1 пацієнт). Випадкові травми (9 пацієнтів, 2%), хірургічні втручання (25 пацієнтів, 6%) та інфаркт міокарда (7 пацієнтів, 2%) були найбільш поширеними серйозними явищами у</p>

	<p>розширеному дослідженні. Під час розширеного дослідження явищами, що призвели до раннього припинення, були ненавмисна вагітність (3 пацієнтки, <1%), алергічна реакція (1 пацієнт, <1%), інфаркт міокарда (1 пацієнт, <1%), ішемія мозку (1 пацієнт, <1%) та некроз печінки (1 пацієнт, <1%).</p> <p>В цілому 35% пацієнтів у частині В і 64% пацієнтів у розширеному дослідженні повідомили про побічні явища. Найчастіше повідомляли про побічні явища: синдром грипу (8 пацієнтів; 4%) і риніт (11 пацієнтів; 5%) у частині В і синдром грипу (45 пацієнтів; 11%), хірургічне втручання (47 пацієнтів; 12%) і риніт (47 пацієнтів; 12%) у розширеному дослідженні. Особливими побічними явищами, які викликали інтерес, були гіпоглікемія та реакція на місці ін'єкції. Про гіпоглікемію повідомляв 1 пацієнт (<1%) у частині В і 6 (1%) пацієнтів у розширеному дослідженні. Про реакцію на місці ін'єкції не повідомляли ні в частині В, ні в розширеному дослідженні. Ці результати безпеки узгоджуються з результатами інших розширених досліджень інсуліну лізпро і не вказують на будь-які проблеми безпеки, пов'язані з тривалим застосуванням інсуліну лізпро.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Дані глікемічного контролю були отримані з вимірювань капілярного рівня глюкози крові, проведених за допомогою домашнього моніторингу рівня глюкози крові. Лікування інсуліном лізпро двічі на день призвело до зниження 2-годинного постпрандіального рівня глюкози крові та відхилень глюкози крові після ранкової та вечірньої їжі, що підтверджує результати попередніх досліджень. Немає різниці в гіпоглікемії між лікуваннями.</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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	Розподіл інсуліну ЛізПро у пацієнтів з діабетом II типу та з нирковою недостатністю; F3Z-MC-IOEI
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	Липень 1996 – грудень 1996
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Включено: 25 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняти фармакокінетику та глюकोдинаміку інсуліну лізпро зі звичайним людським інсуліном у пацієнтів з діабетом II типу та з нирковою недостатністю. Вторинною метою було вивчити вплив

	інсуліну лізпро на концентрацію калію в сироватці та інтервали QTc і порівняти їх із звичайним інсуліном.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне
12. Основні критерії включення	Всього в цьому дослідженні брало участь 25 осіб. Були включені 3 групи пацієнтів із діабетом II типу, причому різні групи були розмежовані за функцією нирок. Функцію нирок оцінювали за допомогою кліренсу креатиніну; таким чином, призначення потенційних пацієнтів у кожену групу визначалося за допомогою кліренсу креатиніну (Clcr). Пацієнти 1 групи мали нормальну функцію нирок ($Clcr \geq 80$ мл/хв/1,73м ²), пацієнти 2 групи мали легку та помірну форму ниркової недостатності ($10 \leq Clcr \leq 79$ мл/хв/1,73м ²) і пацієнти 3 групи мали термінальну стадію ниркової недостатності та перебували на гемодіалізі ($Clcr \leq 10$ мл/хв/1,73м ²).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро (Хумалог)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Звичайний людський інсулін (Хумулін Р).
15. Супутня терапія	Базальний інсулін.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінювали різні фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри.
17. Критерії оцінки безпеки	Повну історію хвороби отримували під час візиту 0 (скринінг) для усіх пацієнтів. Під час скринінгу також проводився фізичний огляд. Проміжні історії – визначення будь-яких медичних проблем між візитами – були отримані під час кожного з решти візитів (візити 1 і 2). Жодних аномалій не було відмічено. Будь-які побічні явища та супутня

	<p>медикаментозна терапія, що виникали під час фаз лікування (тобто, клемп-процедури), також були задокументовані. Під час скринінгу у жінок репродуктивного віку проводили аналізи крові на вагітність. Окрім того, під час візиту 1 були відібрані зразки крові для визначення антитіл до інсуліну та інсуліну лізпро. На додаток до лабораторних тестів, проведених під час процедури скринінгу, під час візитів 1 і 2 перед дозуванням проводили клінічні хімічні дослідження та визначення гематокриту.</p>
18. Статистичні методи	<p>Нижче наведено короткий опис статистичних методів. Розрахунки проводили за допомогою процедури MIXED в SAS для лінійних моделей зі змішаним ефектом. По-перше, досліджували ефекти лікування (інсуліну лізпро або звичайного інсуліну), групи послідовностей і періоду на кожну фармакокінетичну та фармакодинамічну змінну, кінетичну змінну калію та інтервал QTc у кожній групі з нирковою недостатністю. Модель ANOVA для кожної змінної включала лікування, групу послідовностей і період як фіксовані фактори та особу, вкладену в групу послідовностей, як випадковий фактор. По-друге, односторонні моделі ANOVA були побудовані з використанням групи з нирковою недостатністю як фіксований ефект на кожну відповідь на ЛП, на ЗІ та на різницю у відповіді (ЛП-ЗІ). Для порівняння між групами з нирковою недостатністю були використані середньоквадратичні значення.</p>
19. Демографічні показники	У цьому дослідженні брали участь жінки та

досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	чоловіки віком від 26 до 66 років.
20. Результати ефективності	<p>Спостережувані різниці у фармакокінетиці та фармакодинаміці між інсуліном лізпро та звичайним людським інсуліном пояснюються різницями у швидкості абсорбції з місця ін'єкції після підшкірного введення. У порівняльному дослідженні, проведеному на здорових добровольцях, підшкірне введення лізпро дало максимальні концентрації інсуліну в сироватці крові, що були принаймні вдвічі вищими від концентрацій звичайного людського інсуліну (Хумулін Р®) з майже еквівалентним ступенем абсорбції (Howey et al, 1994). Через зниження швидкості кліренсу потреба у екзогенному інсуліні може бути знижена у пацієнтів з діабетом і нирковою недостатністю (Block and Rubenstein, 1970; Kalliomäki et al., 1960). Нирковий кліренс інсуліну (від ~ 190 до 270 мл/хв) становить більшу частину екстрагепатичної екстракції інсуліну у пацієнтів з нормальною функцією нирок (Rabkin et al, 1984; Chamberlain and Stimmler, 1967). Хоча екстракція печінкою є переважним шляхом елімінації інсуліну, введення екзогенного інсуліну шляхом підшкірної ін'єкції доставляє інсулін безпосередньо в периферичний кровообіг, тим самим минаючи процес первинної екстракції печінкою. Оскільки у пацієнтів з діабетом часто розвивається певний ступінь ниркової недостатності, це дослідження було проведено, щоб оцінити, чи зберігаються притаманні різниці у фармакокінетиці та фармакодинаміці між лізпро та Хумуліном Р</p>

	у пацієнтів з діабетом і з нирковою недостатністю.
21. Результати безпеки	Повідомляли про декілька різних побічних явищ. Однак, у більшості випадків повідомляли лише про одне побічне явище на одного пацієнта. У кількох випадках 2 або 3 пацієнти повідомили про випадки нудоти, діареї або головного болю. За винятком гіпоглікемії, ці побічні явища, ймовірно, не були пов'язані з досліджуваним лікарським засобом. Окрім того, частота побічних явищ при застосуванні інсуліну лізпро збігається з частотою побічних явищ при застосуванні Хумуліну Р.
22. Висновок (заклучення)	<p>Фармакокінетичні різниці між лізпро та Хумуліном Р, як правило, зберігалися у пацієнтів з діабетом 2 типу в широкому діапазоні функції нирок.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Показано, що фармакокінетика інсуліну лізпро та Хумуліну Р не залежить від функції нирок. • Різниця у потребі в глюкозі під час клемп-процедури глюкози зберігалася в широкому діапазоні функцій нирок. • Виявилося, що пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності більш чутливі до впливу інсуліну на зниження рівня глюкози, ніж пацієнти з нормальною функцією нирок. • Вплив інсуліну лізпро на концентрацію калію в сироватці був подібним до дії Хумуліна Р. • Пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності продемонстрували знижену здатність виводити калій порівняно з

	<p>пацієнтами з нормальною функцією нирок.</p> <ul style="list-style-type: none">• Вплив інсуліну лізпро на вимірювання абсолютного інтервалу QTc був подібним до впливу Хумуліну Р у кожній групі функції нирок.• Очевидні різниці у вимірюваннях абсолютного інтервалу QTc між групами функції нирок для обох лікарських засобів інсуліну були ефективно усунені після корекції вимірювань вихідного рівня.
--	--

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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 аналогів інсуліну (лізпро) в інсулінонезалежних хворих на діабет із синдромом інсулінорезистентності з хронічних гепатитом або цирозом печінки; Дослідження F3Z-MC-IOEK
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Липень 1996 р. - квітень 1997 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	Шістнадцять (16) пацієнтів спочатку були включені у групу А, а 6 пацієнтів - у групу В. З них 14 пацієнтів у групі А та всі 6

	пацієнтів у групі В завершили дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Метою цього дослідження було порівняння схеми лікування, яка складається з інсуліну лізпро, що використовується у поєднанні з людським інсуліном НПХ (Хумулін І) зі схемою лікування, яка складається зі звичайного людського інсуліну (Хумулін Р) у поєднанні з людським інсуліном НПХ (Хумулін І) щодо щоденних відхилень глюкози крові та постпрандіального рівня глюкози крові в пацієнтів з інсулінонезалежним діабетом із синдромом інсулінорезистентності (NIDDM) з хронічним гепатитом або цирозом печінки. У це дослідження були включені фармакокінетичні та глюकोдинамічні оцінки інсуліну лізпро та звичайного людського інсуліну у відповідь на стандартне досліджуване харчування.</p> <p>У цьому звіті будуть розглянуті лише фармакокінетичні та постпрандіальні глюкодинамічні оцінки.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	У цьому дослідженні 14 пацієнтів з цукровим діабетом II типу та печінковою недостатністю (які відповідають критеріям класифікаційного індексу Чайлда-Турко-П'ю, що визначав пацієнтів як групу А чи В за Чайлдом) були включені у групу А, а 6 пацієнтів з діабетом II типу, які

	<p>відповідали згідно з контролем глюкози, були включені у групу В. Чотири жінки та 10 чоловіків брали участь у групі А з 4 жінками та 2 чоловіками у групі В, вікові категорії для всіх учасників дослідження від 41 до 69 років. Усі суб'єкти мали вхідний ІМТ >24 кг/м².</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Група А: Інсулін лізпро плюс НПХ $\geq 0,5$ Од/кг/день п/ш</p> <p>Група В: Тестування: Інсулін лізпро 0,1-0,3 Од/кг/день п/ш, 1 ін'єкція перед досліджуваною їжею</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Група А: Звичайний людський інсулін плюс НПХ $\geq 0,5$ Од/кг/день п/ш Лізпро 8 тижнів і звичайний людський інсулін 8 тижнів</p> <p>Група В: Звичайний людський інсулін 0,1-0,3 Од/кг/день п/ш, 1 ін'єкція перед досліджуваною їжею</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не застосовувалася</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><u>Фармакокінетичні вимірювання</u></p> <p>Основними двома фокусами цього аналізу були (а) визначення наслідків печінкової недостатності при розподілі двох препаратів інсуліну та (б) визначення відмінностей між розподілом інсуліну лізпро та звичайного інсуліну у пацієнтів із печінковою недостатністю.</p> <p>Було розраховано площу під кривою, яка розширилася від часу=0 до часу, коли вимірювання інсуліну повернулися до</p>

значення вихідного рівня ($AUC_0^{t'}$, з t' , визначеним як повернення до вихідного рівня). Це значення $AUC_0^{t'}$ було розраховане за допомогою трапецієподібного правила, при цьому «повернення до вихідного рівня (t')» інтерпретувалося як повернення до значень FIRI (індексу інсулінорезистентності натще) у сироватці крові, які були або нижче, або максимально наближені до вимірювань IRI (індексу інсулінорезистентності) за значеннями на вихідному рівні (час=0). Окрім розрахунків AUC, як порівняльні показники між лікуваннями були використані максимальні концентрації препарату (C_{max}) та час появи цих концентрацій (t_{max}). Дані C_{max} і $AUC_0^{t'}$ також були скориговані для вимірювань на вихідному рівні та нормалізовані до дози 100д (NBC_{max} і $NAUC_0^{t'}$), припускаючи лінійність між дозами як для інсуліну лізпро, так і для звичайного інсуліну після коригування вихідного рівня.

Глюкодинамічні вимірювання

Глюкодинамічні параметри були отримані з інтенсивних вимірювань глюкози крові, зібраних одразу після досліджуваного приймання їжі. Розраховано максимальну концентрацію глюкози крові (BG_{max} , мг/дл) за час, коли вона стала BG_{max} (TBG_{max}), годину та площу під кривою відхилення глюкози від 0 до кінця 5-годинного періоду вимірювання (AUC_{ex} ,

	<p>мг•год/мл). Ці вимірювання здійснювались відносно нульового рівня глюкози крові. Крім того, ці вимірювання були розраховані щодо (час=0) значення глюкози крові на вихідному рівні: максимальне абсолютне відхилення (MAE, мг/дл), час появи MAE (TBG_{ex}, години) та площа під кривою відхилення глюкози від 0 до повернення до вихідного рівня (AUC_{ex}, мг•год/мл).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не зазначено
18. Статистичні методи	<p>Проведено порівняння між лікуваннями (звичайний людський інсулін та інсулін лізпро) у пацієнтів із печінковою недостатністю (група А) щодо фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів, використовуючи аналіз дисперсії (ANOVA) у перехресному дослідженні. Перехресний аналіз для кожного параметра включав послідовність, лікування та період як фіксовані фактори та пацієнтів, вкладених у групу послідовностей, як випадковий фактор.</p> <p>Проведено додаткове порівняння для кожного лікування між досліджуваними групами (групи А та В), щоб визначити вплив печінкової недостатності на розподіл інсуліну лізпро та звичайного інсуліну, що дозволяє оцінити ефекти печінкової недостатності.</p> <p>Ці порівняння обмежувалися першими досліджуваними дозами, проведені з</p>

	<p>групою А (візит 2), до всіх спостережень з групи В, використовуючи дисперсійний аналіз для паралельних порівнянь.</p> <p>Перед проведенням цього порівняння фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри групи В порівнювались у рамках групи В з використанням перехресно-ієрархічного дизайну дослідження (візити 2 і 3) для перевірки наявності ефекту періоду. Якщо ефекту періоду не було видно, відповіді всіх 6 пацієнтів були об'єднані для порівняння між дослідними групами.</p> <p>У рамках групи А були проведені додаткові порівняння для першої й останньої доз, отриманих під час першого лікування (результати візитів 2 і 5). Знову було використано ANOVA з пацієнтами та лікуванням як факторами. Оскільки не всі пацієнти, включені під час візиту 2, завершили візит 5, порівнювати їх не можна.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки
20. Результати ефективності	<p>Група А:</p> <p>Інсулін лізпро покращує постпрандіальний профіль глюкози та зменшує стимуляцію залишкової функції бета-клітин у пацієнтів з діабетом 2 типу із захворюваннями печінки. Потрібна корекція введення базального інсуліну (НПХ).</p> <p>Група В:</p> <p>Фармакокінетика інсуліну лізпро не</p>

	змінюється у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та цирозом печінки.
21. Результати безпеки	<p><u>Вплив досліджуваного лікарського засобу</u> У групі А пацієнти отримували кожен досліджуваний препарат (інсулін лізпро, звичайний людський інсулін) щодня перед кожним прийманням їжі протягом 2 місяців. У групі В пацієнти отримували одноразове введення кожного досліджуваного лікарського засобу (0,1-0,3 Од/кг). Усі лікарські препарати вводили підшкірно.</p> <p><u>Смерті та інші серйозні побічні явища</u> Під час цього дослідження не повідомляли про смерті та серйозні побічні явища.</p> <p><u>Ранні припинення</u> Двоє пацієнтів групи А були виписані з дослідження під час візиту 5. Один пацієнт був виписаний за рішенням лікаря, а інший через побічне явище (пневмонія).</p> <p><u>Побічні явища, що виникають під час лікування</u> Усього 13 побічних явищ було зареєстровано пацієнтами групи А та 3 побічні явища - пацієнтами групи В. Жодне з побічних явищ не вважалося пов'язаним із застосуванням препарату.</p> <p><u>Оцінка життєво важливих показників</u> У всіх пацієнтів не було виявлено змін у життєво важливих показниках.</p> <p><u>Клінічна лабораторна оцінка</u> Аномальні результати тестів функції печінки та інші клінічні лабораторні відхилення були наявні у пацієнтів групи А, що відповідало діагнозу печінкової дисфункції. Інші аномальні результати</p>

	<p>лабораторних досліджень (наприклад, глюкоза, фруктозамін) відповідали діагнозу цукрового діабету в усіх пацієнтів. Жодні аномальні результати клінічних лабораторних тестів не були пов'язані з медикаментозною терапією.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>З цього дослідження можна зробити наступні висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Порушення функції печінки не впливає на підшкірну абсорбцію чи загальний розподіл звичайного інсуліну або інсуліну лізпро • Інсулін лізпро підтримує більш швидке всмоктування та виведення порівняно зі звичайним інсуліном у пацієнтів з печінковою недостатністю • Тривале введення або звичайного інсуліну, або інсуліну лізпро не впливає на підшкірну абсорбцію чи розподіл будь-якого препарату у пацієнтів з печінковою недостатністю • Звичайний інсулін та інсулін лізпро забезпечували аналогічний контроль постпрандіального рівня глюкози крові як у хворих на цукровий діабет II типу з печінковою недостатністю, так і у контрольній групі хворих на цукровий діабет II типу, причому звичайний інсулін вводили за 30 хвилин до їжі, а інсулін лізпро - безпосередньо перед їжею. • У пацієнтів з печінковою недостатністю інсулін лізпро забезпечував кращий контроль постпрандіального рівня глюкози, ніж звичайний інсулін, якщо він

	застосовувався як єдиний інсулін короткої дії протягом 2 місяців. Рівень глюкози крові натще був вищим, коли пацієнти застосовували інсулін лізпро.
--	---

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	Внутрішньовенне введення інсуліну Лізпро порівняно зі звичайним людським інсуліном у пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом (тип 1); F3Z-МС-ІОЕУ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	21 листопад 1997 р. – 20 березень 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	N = 21 особа (10 чоловіків, 11 жінок) з діабетом 1 типу Вік 20-61 років
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього аналізу – створення таблиці середніх концентрацій глюкози крові (ГК) у вибрані моменти часу для кожного типу

	інсуліну. Значення Р будуть представлені для порівняння концентрації ГК за типом інсуліну в кожен момент часу.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, проспективне, подвійне сліпе, 2x2 перехресне.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки з 1 типом діабету
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро, внутрішньовенна інфузія протягом 6 годин, розпочата зі швидкістю 0,5 Од/год, а потім коригується за необхідності
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Звичайний людський інсулін, внутрішньовенна інфузія протягом 6 годин, розпочата зі швидкістю 0,5 Од/год, а потім коригується за необхідності
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовували (див. 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування)
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовували (див. 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування)
18. Статистичні методи	<p>Середні арифметичні та стандартні відхилення будуть отримані для змінної рівня глюкози крові за лікуванням при відносних значеннях часу 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 хвилин.</p> <p>Щоб порівняти концентрації ГК між інсулінами в різні моменти часу, була побудована статистична модель, що включає фіксовані фактори для періоду, вихідного рівня ГК, лікування та відносного часу, а також залежність тривалості лікування від відносного часу і рандомний фактор для пацієнта. Залежною змінною була концентрація ГК. Вихідний рівень ГК – це спостереження, проведене за відносний час = 0 для кожного пацієнта під час кожного лікування. Усі дані в наборі даних були включені до моделі, але лише вибрані моменти часу (30, 60, 120, 180, 240, 300 і 360 хвилин) відображалися у вихідній таблиці.</p> <p>До таблиці включені середні арифметичні, стандартні відхилення, середні значення, отримані методом найменших квадратів і стандартні похибки для двох інсулінів у</p>

	зазначені моменти часу. Значення p для порівняння двох типів інсуліну в зазначені моменти часу були отримані зі статистичної моделі.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки Вік 20-61 років
20. Результати ефективності	Не застосовували (див. 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування)
21. Результати безпеки	Не застосовували (див. 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування)
22. Висновок (заклучення)	<p><i>Оцінка глюкози крові</i></p> <p>Таблиця 1 представлена нижче. Перші два стовпці представляють середні арифметичні та стандартні відхилення вимірювань ГК. Середні значення, розраховані методом найменших квадратів, стандартні похибки та значення p були отримані зі статистичної моделі, що порівнює ГК між двома інсулінами у всіх їх часових точках. Статистично значуще (тобто $p < 0,05$) розділення ГК у результаті двох інсулінів стає очевидним через 180 і 240 хвилин після початку інфузії інсуліну.</p> <p>Слід зазначити, що середнє значення, отримане методом найменших квадратів і значення p, що порівнюють два інсуліни наприкінці інфузії (360 хвилин, $p=0,239$), дещо відрізняються від початково представлених у звіті про дослідження ІОЕУ табл. 11.3 ($p=0,96$). Модель, використана в оригінальному аналізі ІОЕУ, містила фактори для коваріатів (послідовність і те, чи потрібен пацієнту інсулін під час фази врівноваження), які не вважалися значущими. Ці фактори не були включені в цю модель.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис) *Мілі*
(П. І. Б.) 702025



Таблиця 1. Статистичні результати порівняння концентрації глюкози крові між інсулінами у вибрані моменти часу

Час від початку інфузії (хв)	Інсулін Лізпро	Звичайний людський інсулін	Інсулін Лізпро	Звичайний людський інсулін	р-значення
	Середнє значення концентрації [1] глюкози крові (мг/дл), (стандартне відхилення)	Середнє значення концентрації [1] глюкози крові (мг/дл), (стандартне відхилення)	Середнє значення концентрації за методом найменших квадратів[2] глюкози крові (мг/дл), (стандартна похибка)	Середнє значення концентрації за методом найменших квадратів[2] глюкози крові (мг/дл), (стандартна похибка)	
30	205,4 (20,6)	204,2 (16,9)	204,4 (5,9)	205,6 (5,8)	0,862
60	194,6 (20,4)	192,8 (17,9)	193,6 (5,9)	194,2 (5,8)	0,930
120	165,1 (25,6)	172,4 (28,3)	164,1 (5,9)	173,8 (5,8)	0,187
180	140,0 (25,9)	153,3 (30,4)	139,0 (5,9)	154,7 (5,8)	0,033
240	123,3 (20,2)	139,3 (24,2)	122,3 (5,9)	140,7 (5,8)	0,012
300	120,1 (26,6)	130,6 (22,1)	119,1 (5,9)	132,0 (5,8)	0,079
360	121,8 (25,0)	128,0 (18,3)	120,8 (5,9)	129,4 (5,8)	0,239

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	Безпека Humalog® при лікуванні прегестаційного діабету під час вагітності; F3Z-MC-IONS
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	18 лютого 2002 р. - 01 жовтня 2002 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати, Фінляндія, Італія, Польща, Канада, Бразилія, Південна Африка, Ізраїль
9. Кількість досліджуваних	N=533 вагітних жінок з діабетом під час вагітності
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було визначити частоту найважливіших вроджених аномалій у нащадків когорти жінок із прегестаційним діабетом, які отримували Хумалог принаймні 1 місяць до зачаття та протягом принаймні першого триместру

	вагітності.
11. Дизайн клінічного випробування	Ретроспективне когортне дослідження
12. Основні критерії включення	Пацієнтами мали бути жінки із цукровим діабетом I та II типу, діагностованим згідно із критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до зачаття; повинні були лікуватися Хумалог принаймні 1 місяць до останньої менструації/передбачуваної дати зачаття (ПДЗ) та протягом першого триместру вагітності, якщо вагітність не припинилася до кінця першого триместру; їм слід було мати в своїй медичній карті наступну інформацію: її дату народження, документацію про терапію Хумалог принаймні 1 місяць до зачаття та протягом першого триместру вагітності, значення гемоглобіну A _{1c} (HbA _{1c}) за 4 тижні до ПДЗ або 12 тижнів після ПДЗ, результат плоду чи новонародженого (нормальна та вроджена аномалія)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Під час цього дослідження не вводили жодного досліджуваного лікарського засобу. Зібрані ретроспективні дані щодо лікарського засобу: Хумалог, що вводиться підшкірно
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Під час цього дослідження порівняльна терапія не проводилась.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	У цьому дослідженні не оцінювались кінцеві точки ефективності
17. Критерії оцінки безпеки	Первинним виміром безпеки була частота найважливіших вроджених аномалій у нащадків жінок з прегестаційним діабетом, які отримували лікування Хумалог. Також вивчались побічні явища у матері (важка гіпоглікемія, кількість гіпоглікемічних явищ, кетоацидоз, прееклампсія), супутня терапія матері, вплив Хумалогу на нащадків, термін явища та важкість вродженої аномалії.
18. Статистичні методи	Показники матерів і нащадків були представлені з використанням описової статистики для безперервних параметрів (середнє, стандартне відхилення, розмір вибірки, середні, мінімальні та максимальні значення) та категоріальних параметрів (частота та відсотки). Первинний результат

	<p>оцінювали на основі частоти вроджених аномалій, а також 95% довірчого інтервалу. Подібні аналізи використовувались для оцінки незначних вроджених аномалій та груп явищ (вади розвитку, порушення, деформація та дисплазія). Аналіз дослідних підгруп щодо вроджених аномалій, заснований на тенденціях в параметрах матері, також проводився за допомогою відповідного точного критерію Фішер або тесту Хі-квадрат Пірсона. Дані щодо вроджених аномалій, включені до цих аналізів дослідних підгруп, були скориговані на основі кількості вагітностей і кількості нащадків на одну вагітність для кожної матері. Рівні Hb A_{1c} матері були стандартизовані для цілей порівняння та були розділені на сім груп з 2 стандартними відхиленнями вище середнього. Усі аналізи дослідних підгруп проводились на рівні значущості 0,05.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Пацієнтами мали бути жінки із діагнованим цукровим діабетом I та II типу відповідно</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У цьому дослідженні не оцінювались кінцеві точки ефективності</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Первинною метою цього дослідження було визначити частоту найважливіших вроджених аномалій у нащадків когорти жінок із прегестаційним діабетом, які лікувались Хумалог принаймні 1 місяць до зачаття та протягом першого триместру вагітності. Загалом 496 жінок у восьми різних країнах дали згоду на перегляд своїх медичних карток для цього дослідження. З цих медичних записів для узагальнення та аналізу була отримана інформація, пов'язана з 533 вагітностями, які дали 542 нащадка.</p> <p>Інформація щодо більшості вагітностей була зібрана в США (43,2%), Фінляндії (18,0%) та Італії (14,1%). Також були оцінені вагітності жінок у Польщі (8,8%), Канаді (5,3%), Бразилії (4,1%), Південній Африці (4,1%) та Ізраїлі (2,4%). Більшість матерів були кавказького походження (85,6%), страждали на діабет I типу (97,2%), не отримували консультацій до вагітності (71,1%) і не палили під час вагітності ($\geq 86,2\%$ некуріння у різних триместрах). Середній стандартизований рівень HbA_{1c} для цих матерів становив 8,9%</p>

	під час першого пренатального візиту. Зниження рівня HbA _{1c} з 7,7% у першому триместрі до 6,0% та 6,2% у другому та третьому триместрах, відповідно.
22. Висновок (заключення)	Наявні дані не вказують на будь-який побічний вплив препаратів інсуліну лізпро на вагітність або на здоров'я плода/новонародженого.

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	LY275585 проти Хумулін®P при введенні у різних місцях; Дослідження F3Z-EW-E001
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Квітень 1992 р. - Січень 1993 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	12 чоловіків
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити вплив різних місць ін'єкцій на поглинання дози LY275585 (ЛізПро) 0,2 Од/кг порівняно з Хумуліном P.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване дослідження

12. Основні критерії включення	Здорові особи чоловічої статі без діабету, віком від 21 до 45 років, з індексом маси тіла \leq кг/м ² , нормальною функцією печінки та нирок, гемоглобіном A1<5,5% та вмістом глюкози в крові натще нижче 6,7 ммоль/л.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (Інсулін лізпро) (100Од/мл) Учаснику дослідження вводили ЛізПро підшкірно у випадковому порядку в плече, живіт та область стегна.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хумулін Р (ін'єкція інсуліну людського, USP Фармакопея США [ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл). Учаснику дослідження вводили Хумулін Р підшкірно у випадковому порядку в плече, живіт та область стегна.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	ЛізПро та Хумулін Р порівнювали щодо їх глюкодинамічної відповіді (глюкоза крові, швидкість інфузії глюкози, загальна кількість введеної глюкози) та фармакокінетичної відповіді (рівні інсуліну та ЛізПро у сироватці крові, площа під кривою залежності концентрації від часу) у кожному місці ін'єкції.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінюється клінічними лабораторними тестами безпеки, аналізом антитіл до інсуліну, ЛізПро та поліпептидів кишкової палички, а також шляхом повідомлення про побічні явища.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз використовував дисперсійний аналіз повторних вимірювань з даними по блоках, досліджуючи вплив типу даного інсуліну (ефект лікарського засобу), місця ін'єкції (ефект місця) та потенційної взаємодії між цими двома ефектами (ефект взаємодії) на глюкодинамічні та фармакокінетичні кінцеві точки дослідження, скориговані на різницю між особами. Логарифмічне перетворення даних проводили для стабілізації дисперсій з метою отримання майже нормального розподілу (час до максимальної швидкості інфузії глюкози [TR _{max}], тривалість дії [DA] та швидкість інфузії глюкози [GIR] через 1 годину та 2 години після гіпотетичного приймання їжі).

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки віком від 21 до 45 років.
20. Результати ефективності	<p>Суттєві відмінності спостерігалися в основних глюкодинамічних параметрах у кінцевих точках (максимальна швидкість інфузії глюкози $[GR_{max}]$, TR_{max} і DA) завдяки лікарському засобу ($<0,0001$), де ЛізПро показав сильніший максимальний ефект швидше після ін'єкції та меншу тривалість, ніж Хумулін Р. Були значні відмінності між місцями ін'єкцій ($p<0,05$), коли ін'єкції черевної порожнини дали сильніший максимальний ефект, ніж ін'єкції у стегно або плече.</p> <p>Були значні відмінності в основних фармакокінетичних параметрах у кінцевих точках (концентрація інсуліну в сироватці крові через 45 хвилин після ін'єкції $[C45_{min}]$, максимальна концентрація інсуліну в сироватці $[TC_{max}]$) внаслідок дії лікарського засобу ($p<0,0001$) та місця ін'єкції ($p<0,01$), паралельно різниці спостерігаються в глюкодинамічних параметрах у кінцевих точках.</p>
21. Результати безпеки	Про серйозні побічні явища, що виникали під час лікування, не повідомляли. У жодному зразку крові не було виявлено Анти-ЛізПро та анти-інсулінові антитіла та не було вимірюваної відповіді антитіл на поліпептиди кишкової палички.
22. Висновок (заклучення)	ЛізПро має більш ранню пікову активність вищої інтенсивності та меншу загальну тривалість активності порівняно з Хумуліном Р. Як швидший, так і інтенсивніший ефект спостерігався при введенні в черевну порожнину порівняно з ін'єкціями у стегно і плече. Ранні, сильніші ефекти ЛізПро були статистично значущими, навіть коли час ін'єкції було ідеалізовано для гіпотетичного проміжку часу.

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності для виробництва та модифікації лікарської форми; Дослідження F3Z-JE-103H
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Січень 1994 р. – лютий 1994 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	32 чоловіка
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою було дослідити біоеквівалентність нової лікарської форми ЛізПро U-100 з (1) діючою лікарською формою ЛізПро U-100 та (2) новою лікарською формою ЛізПро U-40 після підшкірного введення одноразової дози здоровим особам чоловічої статі.

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження з двома періодами.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки, які не хворіють на діабет, віком 20-25 років, вага яких складає між 55 і 75 кг.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (Інсулін лізпро) (100Од/мл), «діюча лікарська форма», партія FF3P43 Одноразову дозу 3 одиниці вводили підшкірно. Між дозами був інтервал щонайменше 7 днів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (інсулін лізпро) (100 Од/мл), «діюча лікарська форма », партія СТ02697 ЛізПро (інсулін лізпро) (40 Од/мл), «нова лікарська форма », партія FF3P40 Одноразову дозу 3 одиниці вводили підшкірно. Між дозами був інтервал щонайменше 7 днів.
15. Супутня терапія	Не застосовували
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінено за допомогою порівняння фармакокінетичних і глюкодинамічних показників, отриманих шляхом вимірювання рівня глюкози крові, імунореактивності ЛізПро або інсуліну (PI) та імунореактивності С-пептиду (СРП)
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінено шляхом проведення клінічних лабораторних тестів для безпеки та вимірювання життєво важливих показників, а також шляхом повідомлення про побічні явища незалежно від їх причинності.
18. Статистичні методи	Для порівняння методів лікування з урахуванням фармакокінетичних параметрів (AUC, C _{max} та ін.), отриманих на основі вимірювань глюкози крові, PI та СРП, використали дисперсійний аналіз повторних вимірювань відповідної дози у перехресному дослідженні.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки віком 20-25 років
20. Результати ефективності	Встановлено, що нова лікарська форма ЛізПро U-100 є біоеквівалентною діючій лікарській формі ЛізПро U-100 згідно з ANOVA для AUCt (площа під кривою концентрації сироватки

	<p>крові в залежності від часу), S_{max} (максимальна концентрація в сироватці крові) і T_{max} (час досягнення S_{max}) для IRI.</p> <p>Нова лікарська форма U-40 для ЛізПро продемонструвала глюкодинамічну еквівалентність новій лікарській формі U-100. Нова та діюча лікарська форма U-100 також продемонструвала глюкодинамічну еквівалентність. Порівняння глюкодинамічних показників базувалося на вимірюваннях глюкози крові та СРП.</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження не було повідомлень про серйозні побічні явища. Побічні явища, про які повідомляли, були легкими та не мали критичного значення, оскільки відповідали ознакам і симптомам, пов'язаним з гіпоглікемією, індукованої ін'єкцією ЛізПро. Жодних відхилень у лабораторних аналізах і життєво важливих показниках не виявлено.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Інсулін лізпро U100 та U40 (нова лікарська форма) та інсулін лізпро (стара лікарська форма) є глюкодинамічними еквівалентами.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



М. Київ • Україна • Прес-центр
(підпис)
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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	Ліз(В28), Про(В29) Інсулін людський проти Хумуліну Р: дослідження протирегуляції; дослідження F3Z-МС-Е003
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Лютий 1993 р. - Травень 1993 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	8 (4 Чоловіка, 4 Жінки)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти фармакокінетику, фармакодинаміку, контррегуляторний гормон і реакції на симптоми, а також когнітивну функцію під час гіпоглікемії, викликаной підшкірним введенням 0,15 Од/кг інсуліну людського звичайного (Хумулін® Р) та Ліз (В28), Про (В29) інсулін людський (ЛізПро) у

	пацієнтів із цукровим діабетом I типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, однодозове, перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Чоловіки або жінки із цукровим діабетом I типу віком від 18 до 50 років, які перебувають на лікуванні інсуліном щонайменше 2 роки і не більше 10 років і мають індекс маси тіла ≤ 27 кг/м ² .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ЛізПро (інсулін лізпро) (100Од/мл) Одноразову підшкірну ін'єкцію 0,15 Од/кг кожного досліджуваного лікарського засобу вводили пацієнтам з інтервалом від 7 до 14 днів між дозами.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хумулін Р (ін'єкція інсуліну людського, USP Фармакопея США [ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл) Одноразову підшкірну ін'єкцію 0,15 Од/кг кожного досліджуваного лікарського засобу вводили пацієнтам з інтервалом від 7 до 14 днів між дозами.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Фармакодинаміка глюкози в плазмі, швидкість зниження рівня глюкози в плазмі та швидкість відновлення глюкози в плазмі) • Протирегуляторні гормони (зростання часу, поріг глікемії та пікове значення) • Фармакокінетика рівнів інсуліну та ЛізПро у плазмі крові) • Клінічні параметри (гіпоглікемічні симптоми та тести когнітивних функцій)
17. Критерії оцінки безпеки	Про всі побічні явища повідомляли спонсору незалежно від їх причинності. Про серйозні явища негайно повідомляли по телефону.
18. Статистичні методи	Використано дисперсійний аналіз повторних вимірювань, відповідний перехресному дизайну, для порівняння методів лікування щодо оцінки глюкостатичної, контррегуляторних і когнітивних функцій.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки, віком від 18 до 50 років.
20. Результати ефективності	Після підшкірної ін'єкції ЛізПро інсулін плазми крові рано підвищувався (60 проти 90 хвилин) до піку, який був вищим, ніж після Хумуліну Р (294 ± 24 проти 255 ± 24 пмоль/л), а глюкоза плазми раніше знижувалася до плато 3 ммоль/л (60 проти 120 хвилин) ($p < 0,05$). Кількість глюкози, введеної від 60 до

	<p>375 хвилин, з метою запобігання падінню глюкози в плазмі нижче 3 ммоль/л, була приблизно в 3 рази більше після ЛізПро, ніж після Хумуліну Р ($p < 0,05$). Після ЛізПро синтез глюкози в печінці був більш пригніченим, а утилізація глюкози була менш пригніченою, ніж після Хумуліну Р ($p < 0,05$). Подібним чином, неестерифіковані жирні кислоти плазми (НЕЖК), гліцерин та β-ОН-бутират пригнічувались більше після ЛізПро, ніж після Хумуліну Р ($p < 0,05$), тоді як лактат у плазмі збільшувався лише після ЛізПро. Відповіді контррегуляторних гормонів, симптоми та погіршення когнітивної функції під час плато глюкози 3 ммоль/л були співпадаючими після ЛізПро та Хумуліну Р ($p = NS$). Гіперглікемія після гіпоглікемії була більшою після ЛізПро, ніж після Хумуліну Р через більший синтез глюкози під час зменшення інсуліну, що відбулося принаймні на 135 хвилин раніше з ЛізПро порівняно з Хумуліном Р. Біологічні ефекти ЛізПро виявляються більшими, ніж ефекти Хумуліну Р, принаймні протягом 4 годин після підшкірної ін'єкції, і він є хорошим кандидатом для досягнення оптимального контролю постпрандіальної глюкози при інсулінозалежному цукровому діабеті (ІЗЦД).</p>
21. Результати безпеки	<p>За винятком навмисно індукованої гіпоглікемії (з супутніми ознаками та симптомами), повідомляли лише про 1 побічне явище (грип). Під час дослідження не було серйозних побічних явищ.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Пікові концентрації інсуліну лізпро траплялися дещо раніше (60 хв.) порівняно з інсуліном звичайним (90 хв.) і були лише приблизно на 20-25% вищі, ніж зі звичайним інсуліном.</p>

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	Моніторинг безпеки пацієнтів, які отримували лікування LY275585 у Великобританії Дослідження F3Z-MC-IOAM
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	30 липня 1993 р. - 16 серпня 1996 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Великобританія
9. Кількість досліджуваних	70 Чоловіків, 23 Жінок, Загалом 93
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Згенерувати додаткові довгострокові дані про безпеку інсуліну лізпро
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було розроблено як відкрите, неконтрольоване дослідження.

12. Основні критерії включення	Пацієнти у Великобританії з діабетом 1 або 2 типу, які успішно завершили одне з першопочаткових досліджень, F3Z-МСІОАG (діабет 1 типу, n = 69) або ІОАН (тип 2, n = 24), і отримували інсулін лізпро. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб, інсулін лізпро (100 Од/мл, постачається в 10-мл флаконах або 1,5 мл картриджах) вводили за допомогою підшкірної ін'єкції безпосередньо перед їжею. Інсулін лізпро постачався у кінцевій лікарській формі, призначеній для комерційного використання. Пацієнтам вводили дозу інсуліну лізпро безпосередньо перед кожним прийманням їжі (будь-яке споживання їжі, яка містила більше 20% від їх загальної добової калорійності).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Базальні інсуліни (Humulin® N або Humulin® U) вводили один або два рази на день, як визначив дослідник, з метою відповідності метаболічним потребам пацієнта та режиму харчування.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Для цього розширеного дослідження, яке було розроблено для оцінки довгострокової безпеки інсуліну лізпро, не планувалося аналізувати ефективність.
17. Критерії оцінки безпеки	Дані всіх пацієнтів включаються в аналіз даних. Побічні явища оцінювались на основі наміру лікування. З метою дослідження аналізували рівні інсуліну лізпро-специфічного, людського інсуліноспецифічного, перехресно-реактивного та антитіл до поліпептидів Escherichia coli.
18. Статистичні методи	Первинними даними, зібраними в цьому дослідженні безпеки, були побічні ефекти та рівень антитіл до інсуліну та рівні антитіл до поліпептиду E-coli. Загальна частота побічних явищ для реєстраційного матеріалу інсуліну лізпро, виміряна за допомогою побічних явищ, які виникли під час лікування, представлена з використанням як частоти захворюваності, так і відсотка від загальної кількості пацієнтів. Первинним порівнянням

	антитіл було вимірювання від вихідного рівня до кінцевої точки. Ці порівняння були проведені як за допомогою парного t-критерію, так і критерію знакових рангів Вілкоксона. Пікове значення протягом усього дослідження також порівнювали з вихідним рівнем та значенням у кінцевій точці. Крім того, значення антитіл підсумовувалися при кожному візиті.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки
20. Результати ефективності	Інсулін лізпро не викликав утворення антитіл, специфічних до інсуліну людського (ISA), або антитіл, специфічних до інсуліну лізпро (LSA). Середні та серединні значення як для людських інсуліноспецифічних, так і для специфічних до інсуліну лізпро антитіл залишались у межах нормативного діапазону протягом усього періоду дослідження. Як і очікувалося, серединні та 75-ти перцентильні рівні перехреснореактивних антитіл (CRA та CRA_FTN) були вище верхньої межі нормативного діапазону значень для пацієнтів, які не зазнавали дії інсуліну, на вихідному рівні, на початку першопочаткового дослідження та протягом усього розширеного дослідження. Однак, вони були в межах нормативного діапазону значень для пацієнтів, які раніше зазнавали дію інсуліну. Рівень антитіл до поліпептидів кишкової палички знижувався від вихідного рівня до кінцевої точки протягом усього курсу впливу інсуліну лізпро (першопочаткове + розширене дослідження). Результати тривалого (до 3 років) лікування інсуліном лізпро у пацієнтів, які раніше зазнавали дії інсуліну, узгоджуються з очікуваннями про відсутність клінічно значущого підвищення рівня антитіл до інсуліну у пацієнтів, які раніше зазнавали дії інсуліну.
21. Результати безпеки	З 93 пацієнтів 79 (84,9%) продовжували дослідження, поки спонсор не припинив його. Компанія Lilly прийняла це рішення, оскільки було отримано достатню кількість довгострокових даних щодо безпеки та антитіл, а також тому, що інсулін лізпро став комерційно доступним у Великобританії 20 травня 1996 р. Тридцять шість пацієнтів (38,7%) повідомили про серйозні побічні

	<p>явища (критерії Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США) під час цього приблизно 39-місячного дослідження. З цих повідомлень 2 були смертельними випадками, а 2 - несподіваними та, можливо, причинно-наслідковими явищами. Жоден із решти 34 пацієнтів не припинив дослідження через побічне явище. З 93 пацієнтів 83 (89,2%) повідомили про одне або декілька побічних явищ, що виникли під час лікування. Тип і важкість побічних явищ, про які повідомлялося під час дослідження, загалом не відрізнялися від тих, що спостерігались у відповідних першопочаткових дослідженнях.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Інсулін лізпро - це безпечне лікування для хворих цукровим діабетом. Немає підвищення імуногенності.</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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	Довгостроковий моніторинг безпеки у пацієнтів, які отримували LY275585 Дослідження F3Z-MC-IOAO
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	Грудень 1993 р. – квітень 1997 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 49 дослідних центрів у 10 країнах (Канада, Фінляндія, Франція, Німеччина, Угорщина, Італія, Нідерланди, Норвегія, ПАР і США).
9. Кількість досліджуваних	179 пацієнтів (100 чоловіків, 79 жінок) з першопочаткового дослідження IOAE або IOAF, які отримували інсулін лізпро. 9 пацієнтів з першопочаткового дослідження IOAV, які отримували інсулін лізпро, та 9 пацієнтів з дослідження IOAF, які отримували інсулін людський звичайний. Таким чином,

	загалом взяли участь 197 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Отримати довгострокові дані про безпеку інсуліну лізпро.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, неконтрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	Пацієнти, які успішно завершили першопочаткове дослідження IOAE (тип 1, 39 пацієнтів) або IOAF (тип 2, 140 пацієнтів). Згідно із поправками до протоколу, пацієнтам, які успішно завершили першопочаткове дослідження IOAV (9 пацієнтів), також було дозволено взяти участь у дослідженні, та згідно з додатком до протоколу, пацієнтам, які успішно завершили дослідження IOAF та отримували інсулін людський звичайний, було дозволено взяти участь у дослідженні та продовжувати отримувати інсулін людський звичайний (9 пацієнтів). Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 100 Од/мл, постачається в 10-мл флаконах або 1,5-мл картриджах, який вводиться підшкірно безпосередньо перед їжею (188 пацієнтів)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувалась
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Для цього дослідження не планували оцінювати ефективність. Однак було проведено два субдослідження. Одне субдослідження проводило порівняння препрандіальної ін'єкції з постпрандіальною ін'єкцією інсуліну лізпро, результати наведені у розділі 16.4.6. В іншому субдослідженні гемоглобін A _{1c} оцінювався як показник тривалого контролю рівня глюкози крові.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека—Дані про серйозні побічні явища були зібрані для всіх пацієнтів, які взяли участь у цьому дослідженні з досліджень IOAE, IOAF або IOAV (197 пацієнтів). Аналізи призначеного лікування для оцінки безпеки проводили на даних усіх пацієнтів, які включені в це дослідження з дослідження IOAE або IOAF та отримували інсулін лізпро в цьому дослідженні (179 пацієнтів).

	Первинними вимірюваннями безпеки були побічні явища, специфічні до лізпро антитіла, інсуліноспецифічні антитіла, перехресно реагуючі антитіла та антитіла до поліпептиду <i>Escherichia coli</i> (ЕСР).
18. Статистичні методи	Представлена частота побічних явищ, які виникли під час лікування. Також представлено відсоток від загальної кількості пацієнтів і відсоток від загальної кількості в кожній групі типу діабету, пацієнти якої мали кожне побічне явище. Рівні антитіл були узагальнені (середнє значення, стандартне відхилення, розмір вибірки та середнє значення) для вихідного рівня, кожного наступного візиту та кінцевої точки. Первинним аналізом антитіл була зміна від вихідного рівня до кінцевої точки. Ці аналізи були проведені як за допомогою парного t-критерію, так і критерію знакових рангів Вілкоксона. Пікове значення протягом усього дослідження також порівнювали з вихідним рівнем і значенням у кінцевій точці.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки
20. Результати ефективності	Не застосовували (див. 16. Критерії оцінки ефективності)
21. Результати безпеки	Зі 197 пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, 151 (77%) залишався у розширеному дослідженні, доки спонсор не припинив його. Троє пацієнтів померли (від раку легень, зупинки серця та вогнепальної рани). Сорок пацієнтів зазнали серйозних побічних явищ. Один пацієнт припинив дослідження через побічне явище, а 1 пацієнт припинив дослідження через порушення протоколу, пов'язане з побічним явищем. Зі 179 пацієнтів, які взяли участь у дослідженні з дослідження IOAE або IOAF і які отримували інсулін лізпро під час розширеного дослідження, 84,9% повідомили про одне або більше побічних явищ, що виникли під час лікування. Тип і важкість побічних явищ, про які повідомляли під час дослідження, загалом не відрізнялися від тих, які спостерігались у відповідних першопочаткових дослідженнях. У 179 обстежених пацієнтів інсулін лізпро не викликав утворення антитіл, специфічних до

	<p>інсуліну людського (ISA), або антитіл, специфічних до інсуліну лізпро (LSA). Як і очікувалося, перехресно-реактивні рівні антитіл були відносно низькими на вихідному рівні, на початку першопочаткового дослідження у тих пацієнтів, що не отримували інсулін, підвищувалися під час першопочаткового дослідження, досягали максимуму приблизно через 1 рік терапії та знижувалися протягом періоду розширеного дослідження. Модель відповіді антитіл, яка спостерігається у цьому дослідженні, узгоджується із спостереженнями попередніх досліджень як інсуліну людського звичайного, так і інсуліну лізпро. Крім того, як раніше спостерігали з іншими інсулінами, пацієнти із цукровим діабетом 1 типу, які не отримували інсулін, генерують дещо вищі рівні зв'язування антитіл, ніж пацієнти з діабетом 2 типу. Результати довготривалого (до 48 місяців) лікування інсуліном лізпро у пацієнтів, які не отримували інсулін, узгоджуються з очікуваною закономірністю розвитку перехресно реактивних антитіл до інсуліну.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Тип і важкість побічних явищ, про які повідомляли під час дослідження, загалом не відрізнялися від тих, які спостерігались у відповідних першопочаткових дослідженнях.</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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; 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	Подвійне сліпе контрольоване порівняння глікемічного контролю за допомогою інсуліну Лізпро (LY275585) та розчинного інсуліну людського у пацієнтів, які отримують багаторазові схеми ін'єкції інсуліну, що вводяться незадовго до їжі. Дослідження F3Z-MC-IOBN
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Жовтень 1994 р. - Липень 1995 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 10 центрів дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Залучено: 114 (Чоловіків 67, Жінок 47) Рандомізовано: 93 (Лізпро/Хумулін Р:

	Чоловіків 30, Жінок 11, Загалом 41; Хумулін Р/Лізпро: Чоловіків 29, Жінок 23, Загалом 52).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти глікемічний контроль з використанням інсуліну лізпро та розчинного інсуліну людського за показниками глікозильованого гемоглобіну та профілів самоконтрольованого рівня глюкози у пацієнтів із діабетом I типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з інсулінозалежним діабетом I типу віком від 18 до 75 років, яким діагностовано діабет у віці молодше 40 років, хворіли на цукровий діабет більше 1 року, не мали ознак запущених або швидко прогресуючих ускладнень і дали інформовану згоду до початку дослідження. Були включені тільки пацієнти, які вводили інсулін 4 рази на день, приймали принаймні 50% своїх ін'єкцій протягом 15 хвилин до їжі, мали індекс маси тіла < 35 кг/м ² і мали добрий контроль (гемоглобін A _{1c} менше 1,5 x верхня межа норми).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб -- інсулін лізпро (100 Од/мл). Усі інсуліни вводили підшкірно.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння -- Хумулін Р (ін'єкція інсуліну людського, USP Фармакопея США [ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл). Базальний інсулін -- Хумулін Н (суспензія ізофан-інсуліну [ДНК-рекомбінантний] людського) (100 Од/мл). Усі інсуліни вводили підшкірно. Швидкодіючі інсуліни вводили перед їжею, а базальний інсулін - перед сном.

15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Усі дані пацієнтів щодо параметрів метаболічного контролю, включаючи домашній моніторинг рівня глюкози в крові (семиточкові профілі, виміряні натще, через 2 години після ранкового прийому їжі, до обіду, через 2 години після обіду, до вечері, через 2 години після вечері та перед сном), гемоглобін A1 c, частота гіпоглікемії, добова доза інсуліну, вага пацієнта, частота перекусів та оцінка добробуту пацієнта.
17. Критерії оцінки безпеки	В аналіз безпеки включені дані всіх пацієнтів. Побічні явища оцінювались на основі наміру лікування.
18. Статистичні методи	Для первинних вимірювань ефективності був використаний аналіз перехресного дизайну для тестування ефектів перенесення та лікування. Ця модель включала ефекти перенесення, лікування, дослідника та взаємодії перенесення та лікування із дослідником для кожного візиту та кінцевої точки (останнє вимірювання спостерігалось для кожного пацієнта), використовуючи дані всіх пацієнтів, випадково віднесених до послідовності лікування у цьому дослідженні. Крім того, було проведено порівняння між лікуваннями та в межах лікування протягом кожного періоду для кожного візиту та кінцевої точки. Порівняння лікування також проводили для різних параметрів безпеки.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки
20. Результати ефективності	Лікування інсуліном лізпро порівняно з Хумуліном Р призводить до значного

	<p>покращення рівня постпрандіальної 2-годинної глюкози крові вранці та опівдні без будь-якого збільшення дози інсуліну лізпро. При застосуванні інсуліну лізпро були відзначені суттєві покращення у всіх відхиленнях постпрандіальної 2-годинної глюкози крові. Середня загальна добова базальна доза інсуліну суттєво не відрізнялася в обох групах. Незважаючи на покращення рівня постпрандіальної глюкози, показники глюкози крові натще і перед їжею були нижчими у випадку Хумуліну Р, що можна пояснити пролонгованою дією Хумуліну Р, що накладається на активність базального інсуліну. Не було різниці між гемоглобіном A_{1c}, частотою гіпоглікемії, вагою, кількістю перекусів або анкетуваннями щодо якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, між двома групами.</p>
21. Результати безпеки	Клінічно значущих відмінностей у лікуванні за кількістю або типом побічних явищ не було.
22. Висновок (заключення)	Немає різниці у побічних явищах між групами лікування.

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)	Хумалог®, розчин для ін'єкцій 100 МО/мл; UA/4750/01/01 від 11.08.2021
2. Заявник	Ліллі Франс, Франція
3. Виробник	Елі Ліллі енд Компані, США; Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так ні 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 проти Хумуліну Р у пацієнтів підліткового віку з діабетом I типу; F3Z-MC-I0BJ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Серпень 1995 р. – Травень 1997 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Не зазначено.
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 189, Жінок 215; Загалом 404
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Частина Б: Збір описових даних про інші схеми лікування інсуліном лізпро. Частина Б і розширене дослідження: Збір додаткових даних про безпеку інсуліну лізпро.
11. Дизайн клінічного випробування	Частина Б і розширене дослідження: Відкрите, неконтрольоване

12. Основні критерії включення	Щоб взяти участь у Частині А дослідження IOBJ, пацієнти підліткового віку мали бути у віці від 9 до 18 років, бути в II стадії пубертатного періоду або пізніше по шкалі Таннера, хворіти діабетом I типу (критерії ВООЗ). Крім того, пацієнти повинні були приймати комерційний людський інсулін щонайменше 12 місяців до включення в дослідження та мати рівень гемоглобіну $A_{1c} \leq 2$ рази вище верхнього діапазону без гемоглобінопатії. Щоб взяти участь у розширеному дослідженні IOBJ, пацієнти повинні були виконати або частину А, або частину А і Б
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: Інсулін ліпро дається безпосередньо перед їжею + НПХ; до 3 разів на день; п/ш
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння: інсулін людський звичайний дається за 30-45 хвилин до їжі + НПХ; до 3 разів на день; п/ш
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Описові дані про альтернативні схеми лікування інсуліном ліпро були зібрані під час Частини Б. Під час розширеного дослідження параметри ефективності не аналізувались.
17. Критерії оцінки безпеки	В аналіз даних були включені усі наявні дані від усіх пацієнтів.
18. Статистичні методи	Дані представлені у вигляді списків, узагальнення та зведених таблиць.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Учасники з діабетом 1 типу; підлітки чоловічої та жіночої статі з середнім віком 14,9 (діапазон від 9,1 до 18,9) років.
20. Результати ефективності	Під час Частини Б дослідження IOBJ було використано широкий спектр схем лікування за участю інсуліну ліпро, найпоширенішим з яких було 3 ін'єкції інсуліну ліпро та 2 ін'єкції НПХ щодня (використовували 32% пацієнтів). З 404 пацієнтів, які були включені або до розширеного дослідження, або до частини Б дослідження IOBJ, або до обох, 384 (95%) завершили дослідження. Лише 4 пацієнта ($\leq 1\%$) припинили лікування через

	<p>відчутну відсутність ефективності. Жоден пацієнт не припинив лікування через побічне явище.</p> <p>Під час Частини Б середні значення для інсуліноспецифічних антитіл (ISA), лізпроспецифічних антитіл (LSA) і поліпептидних антитіл до Escherichia coli (ECP) знаходились у межах діапазону нормативних значень. Однак, як і очікувалось, оскільки всі пацієнти, які брали участь у цьому дослідженні, раніше лікувались (піддавались дії) інсуліном, середні значення перехресно реактивних антитіл (CRA) були вище діапазону нормативних значень, встановленого для здорових недіабетних осіб. Середній рівень гемоглобіну A_{1c} на кінець Частини Б становив 8,6%.</p>
21. Результати безпеки	<p>Жоден пацієнт не помер під час цього дослідження. Незважаючи на те, що 36 пацієнтів повідомляли про серйозні побічні явища протягом Частини Б і розширеного дослідження, жодне з цих явищ не вважалося серйозним, несподіваним і, можливо, причинно-наслідковим або несерйозним, але клінічно значущим.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Лікування інсуліном лізпро призвело до значно нижчих ранкових і вечірніх постпрандіальних 2-годинних рівнів глюкози порівняно з лікуванням інсуліном людським звичайним. Немає різниці у кількості побічних явищ між групами.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис) код
(П. І. Б.)

