

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):	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 50,</b> СУСПЕНЗІЯ ДЛЯ ПІДШКІРНОГО ВВЕДЕННЯ, 100 МО/МЛ UA/8352/01/02 ВІД 06.07.2018
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Загальні глюкодинамічні ефекти інсуліну лізпро не відрізнялися від ефектів людського інсуліну після підшкірного введення щурам, собакам, кроликам і свиням. Виявлено зниження рівня глюкози на 50% після введення підшкірних доз у різних видів тварин. Інсулін лізпро є біологічно еквівалентний інсуліну в кількох дослідженнях <i>in vitro</i> , включаючи зв'язування з рецепторами інсуліну в культивованих лімфоцитах, плаценті і печінці людини, а також транспорт глюкози в адипоцитах. Інсулін аспартат В10 показав приблизно в 4-5 разів вищу спорідненість до рецептора IGF-1. В аналізах росту клітин з використанням клітин гладкої мускулатури людини та епітеліальних клітин молочної залози людини і використання включення [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 $^{125}\text{I}$ -інсуліну лізпро досліджували після підшкірного введення, запропонованого шляху введення інсуліну лізпро у людей. Дослідження метаболізму $^{125}\text{I}$ -(A14)-LY275585, введеного щурам підшкірним шляхом, показали швидку протеолітичну деградацію $^{125}\text{I}$ -(A14)-лізпро до невеликих $^{125}\text{I}$ -пептидів або проміжних метаболітів $^{125}\text{I}$ -монойодтироzinу та подальший метаболізм цих проміжних метаболітів до неорганічного $^{125}\text{I}$ -йодиду.
5) виведення	Дослідження виведення у щурів за участю $^{125}\text{I}$ -(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 $^{125}\text{I}$ -пептидами, $^{125}\text{I}$ -монойодтирозином або вільним $^{125}\text{I}$ -йодидом. Таким чином, було показано, що $^{125}\text{I}$ -лізпро швидко дейдується у щурів, вивільняючи невеликі проміжні $^{125}\text{I}$ -пептиди та $^{125}\text{I}$ -монойодтироzin, які згодом метаболізуються до неорганічного $^{125}\text{I}$ -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	<p>Було встановлено, що інсулін лізпро є нелетальним і нетоксичним для щурів як при підшкірному, так і при внутрішньовенному введенні в дозі 10 Од/кг, що в 1,6 рази перевищує максимальну дозу для людини (1 Од/кг) на основі ППТ. 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; T<sub>1/2</sub> у собак довший, ніж у щурів. Дослідження одноразового введення дози інсуліну лізпро собакам проводили при дозах 2 і 0,1 Од/кг, підшкірно та внутрішньовенно, відповідно. Єдиним результатом було очікуване зниження рівня глюкози крові.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Проведені дослідження токсичності при повторному введенні лікарського засобу тривалістю 1, 6 і 12 місяців у щурів і 1 та 12 місяців у собак після підшкірного введення. У жодному з цих досліджень не було виявлено жодних несподіваних результатів. Не було доказів індукування нейтралізуючих антитіл у дослідженнях на собаках протягом 1 і 12 місяців.</p>
3) генотоксичність: in vitro	<p>Оскільки інсулін лізпро є лікарським засобом, отриманим біотехнологічним методом, діючі інструкції ІСН не рекомендують проводити дослідження генетичної токсичності. Пептиди та протеїни зазвичай не вважаються такими, що володіють мутагенним потенціалом на основі їх нездатності проходити через інтактні клітинні мембрани, отримувати доступ до цитозольних/ядерних компартментів або інтегруватися з ДНК клітини хазяїна або пошкоджувати її та змінювати генетичний матеріал клітини хазяїна. Крім того, введення великої кількості пептидів/протеїнів у системи генотоксичності може дати незрозумілі результати (ІСН 2011).</p> <p>Однак, розробка інсуліну лізпро розпочалася понад 20 років тому до введення рекомендацій ІСН. З цієї причини було проведено кілька досліджень генетичної токсичності інсуліну лізпро, які описані нижче.</p> <p>Серія досліджень мутагенно-генетичної токсичності, проведених з інсуліном лізпро, включала тести на зворотну мутацію бактерій та тести in vitro та in vivo</p>

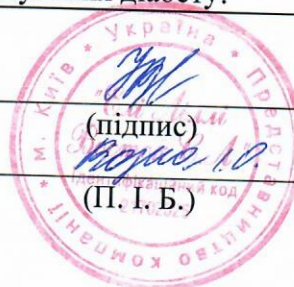
	<p>свавців. У кожному тесті використовували позитивні контролю, щоб перевірити чутливість тест-систем. Використані протоколи відповідали сучасним стандартам, і більшість досліджень <i>in vitro</i> проводилися з метаболічної активацією та без неї.</p> <p>Дослідження <i>in vitro</i> включали тест Еймса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

довгострокові дослідження	<p>У 12-місячному дослідженні на щурах лінії Fischer 344 доказів пухлинної дії не було виявлено. Однак такий же результат спостерігався в іншому 12-місячному токсикологічному дослідженні, проведеному на щурах лінії Sprague-Dawley у подібних дозах іншого аналога інсуліну (інсулін аспартат В10).</p> <p>Канцерогенні дослідження інсуліну лізпро не проводили. За відсутності мутагенних або кластогенних ефектів і відсутності проліферативного ефекту в дослідженнях хронічної токсичності протягом одного року експерти вважають, що немає необхідності проводити біоаналіз канцерогенності для гризунів на основі загальної токсикологічної інформації, доступної на даний момент. Крім того, компанію попросили надати нові додаткові дослідження <i>in vitro cell</i> 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</p>

	<p>використовувався для визначення біопотенції. Тому дози, наведені в цьому дослідженні, були досить низькими порівняно з іншими видами. Проте була досягнута максимальна стерпна доза. У пілотних дослідженнях з метою визначення властивостей зниження рівня глюкози доза, обрана як висока доза, призвела до зниження рівня глюкози крові на 68%, тоді як доза 0,13 Од/кг призвела до зменшення приблизно на 40%. Кількість вагітних тварин, яких оцінювали у кожній групі на момент припинення, від 16 до 18, вважається дійсним зразком, на основі якого можна оцінити тератогенність та інші потенційні ембріотоксичні ефекти. У дослідженні не спостерігали токсичного впливу на матір або розвиток потомства. Відсутність тератогенності інсуліну лізпро у кроликів, а також у щурів, як зазначалося раніше, вказує на те, що інсулін лізпро навряд чи буде тератогенним у людей.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>У комплексному протоколі, що включає лікування та спарювання щурів обох статей, пологи та компоненти ембріофетальної токсичності, а також оцінку кінцевих показників росту, поведінки та репродуктивності покоління F1, інсулін лізпро вводили підшкірно у дозах 0, 1, 5 і 20 Од/кг. Введення дози батькам самцям проводили від 2 тижнів до спарювання до кінця спарювання. Введення дози матерям самкам починалося за 2 тижні до спарювання, до кінця спарювання, а потім на 19-й день гестації або на 20-й день після пологів. Потомству не вводили дозу.</p> <p>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.</p> <p>Гіпоглікемія, ймовірно, зіграла певну роль при спостереженні впливу токсичності на розвиток потомства.</p>

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

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)





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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Застосування суміші інсуліну Лізпро 25/75 у пацієнтів літнього віку з діабетом II типу з недостатністю перорального засобу; Дослідження F3Z-МС-ІОНМ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III b
7. Період проведення клінічного випробування	Травень 1998 р. – липень 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 16 дослідних центрів.
9. Кількість досліджуваних	25/75: чоловіків 38, жінок 34, загалом 72; Пероральний лікарський засіб: чоловіків 33, жінок 40, загалом 73
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти вплив інсуліну лізпро 25/75, що вводиться двічі на день перед їжею та після їжі, з впливом лікування пероральним лікарським засобом 15 мг глібенкламіду на гемоглобін A1c

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

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

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

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(П. І. Б.)



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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Нічний контроль глікемії після вечірнього введення суспензії інсуліну Лізпро протаміну (НПІ): порівняння з вечірнім введенням інсуліну людського НПХ пацієнтам із діабетом I типу Дослідження F3Z-MC-IODR(a)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Серпень 1995 р. - грудень 1995 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Був 1 дослідний центр
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 10, жінок 2, загалом 12;
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняти нічні рівні глюкози крові впродовж ночі після підшкірного введення НПІ та порівняти їх з результатом підшкірного

	введення інсуліну людського НПХ. Крім того, зібрано зразки крові для визначення та порівняння фармакокінетики суспензії інсуліну лізпро протаміну (НПЛ) і інсуліну людського НПХ.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 років із діабетом I типу, рівнем гемоглобіну A1c $\leq 8,5\%$ та індексом маси тіла $\leq 27 \text{ кг/м}^2$
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суспензія інсуліну лізпро протаміну (НПЛ); Інсулін лізпро (100 Од/мл)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хумулін Н® (суспензія ізофан-інсуліну [НПХ]) 100 Од/мл
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Глюкодинаміка:</u> Концентрації глюкози крові та дані про інфузію глюкози використовували як параметри ефективності у цьому дослідженні.</p> <p><u>Фармакокінетика:</u> Для аналізу даних про концентрацію ІРІ в сироватці крові, отриманих в результаті цього дослідження, використовувались стандартні некомпартментні методи. Сюди входили оцінка площі під кривою за 11 годин досліджуваного періоду від 22:00 годин до 09:00 годин (<math>AUC_0^{11}</math>), максимальні концентрації лікарських засобів (<math>C_{\text{max}}</math>) і час появи цих концентрацій (<math>t_{\text{max}}</math>). Розраховували <math>AUC_0^{11}</math>, використовуючи правило трапеції.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	В аналіз безпеки були включені усі пацієнти.
18. Статистичні методи	Оскільки результати не мали нормальний розподіл, усі змінні перевіряли за допомогою узгоджених пар критерію знакових рангів Вілкоксона. Крім того, всі змінні перевіряли на взаємодію лікування-період. В усіх аналізах був прийнятий рівень значущості 0,05
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки
20. Результати ефективності	НПЛ має фармакокінетичний і фармакодинамічний профіль, подібний до

	профілю інсуліну людського НПХ у пацієнтів із цукровим діабетом I типу.
21. Результати безпеки	Про побічні явища та лабораторні значення повідомляли.
22. Висновок (заклучення)	ФК/ФД НПІ подібна до ФК/ФД інсуліну людського НПХ у пацієнтів із цукровим діабетом I типу.

7

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

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

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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Частота та поінформованість про гіпоглікемію під час лікування інсуліном Лізпро 75/25 плюс НПЛІ перед сном проти Хумуліну Р перед прийманням їжі плюс НПХ перед сном у пацієнтів із діабетом I типу Дослідження F3Z-MC-IOER
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 жовтня 1996 р. - 25 лютого 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Був один центр дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Лізпро+НПЛІ: Чоловіків 11, Жінок 6; Загалом 17; Хумулін Р+НПХ: Чоловіків 12, Жінок 7;



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

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

10

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Біоеквівалентність СТ07806 проти СТ07807; F3Z-МС-ІОЕТ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Червень 1997- жовтень 1997
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Тридцять учасників були залучені та завершили це дослідження
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було оцінити біоеквівалентність нової лікарської форми інсуліну лізпро 50/50 порівняно з діючою (існуючою) лікарською формою після підшкірної ін'єкції. Для оцінки біоеквівалентності використовували фармакокінетичні параметри, визначені на

	основі концентрацій імунореактивного інсуліну (00) в сироватці крові. Також порівнювали глюкодинамічні параметри у кінцевій точці, отримані в результаті клемп-тесту: Безпека оцінювалась шляхом збору життєво важливих ознак і побічних явищ.
11. Дизайн клінічного випробування	Двостороннє перехресне дослідження, клемп-тест
12. Основні критерії включення	Усі учасники відповідали наведеним нижче критеріям включення: [1] Мали підписану інформовану згоду. [2] Були здорові, що визначалося вступною історією хвороби, фізичним оглядом і лабораторними обстеженнями. [3] Були віком 18 років і старше. [4] Мали концентрацію креатиніну в сироватці < 1,5 мг/дл. [5] Мали ІМТ ≤ від 27 кг/м2. [6] Мали нормальні значення орального тесту на толерантність до глюкози протягом останніх шести місяців.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: інсулін лізпро 0,2 Од/кг (нова лікарська форма); п/ш 2 лікування/пацієнт, 3- 16 днів окремо
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння: інсулін лізпро 0,2 Од/кг (існуюча лікарська форма); п/ш 2 лікування/пацієнт, 3- 16 днів окремо
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Параметри фармакокінетичного дослідження, що використовувались для оцінки біоеквівалентності, включаючи максимальну концентрацію імунореактивного інсуліну (ІРІ) в сироватці крові (C <sub>max</sub> ), час досягнення C <sub>max</sub> (T <sub>max</sub> ) і площу під кривою часової залежності концентрації ІРІ сироватки крові у суспензії інсуліну лізпро протаміну, від нульового часу до часу, коли концентрація ІРІ в сироватці повертається до вихідних значень (AUC <sub>0-tb</sub> ).
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за набором життєво важливих показників і побічних явищ.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів проводили шляхом дисперсійного аналізу для двоперіодного перехресного дизайну з використанням PROC MIXED в межах SAS® (Cary, NC, USA). Лікування, послідовність і період вважались фіксованими ефектами, тоді як учасники вважались рандомним ефектом у статистичній моделі. Біоеквівалентність між лікарськими формами

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

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

14

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



(підпис)

(П. І. Б.)

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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Інсулін лізпро 25/75 двічі на день порівняно з людським інсуліном 30/70 двічі на день для лікування діабету II типу; Дослідження F3Z-MS-IODN
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	20 травня 1997 р. – 5 лютого 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 12 дослідних центрів.
9. Кількість досліджуваних	110 включено; 60 жінок, 50 чоловіків 89 рандомізовано; 47 жінок, 42 чоловіки
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняння суміші інсуліну лізпро 25/75, що вводиться двічі на день, з людським інсуліном 30/70 (ПЛ), що вводиться двічі на день, з урахуванням рівня глікемії протягом дня, що

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



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

18

### ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Синопис клінічного дослідження: Порівняння відповіді глюкози крові на досліджуване харчування у пацієнтів з цукровим діабетом II типу після одноразових доз інсуліну лізпро 25/75 порівняно з людським інсуліном 30/70 і НПХ, а також фізіологічна відповідь глюкози крові на досліджуване харчування у здорових осіб; F3Z-MC-IONS
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III b
7. Період проведення клінічного випробування	10 лютого 1998 р. - 24 березня 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Фінляндія
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 12, жінок 10, загалом 22.

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

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

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(підпис)  
Фарма 20  
(П. І. Б.)  
21702223



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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетика попередньо приготовлених сумішей інсуліну лізпро: Порівняння інсуліну Лізпро 25/75, 50/50, 75/25 та суспензії інсуліну лізпро протаміну; F3Z-MC-IODJ (b)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Листопад 1995 р. - травень 1996 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків: 18, жінок:13, загалом: 31;
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити безпеку НПЛ і виготовлених сумішей інсуліну лізпро/НПЛ та визначити і продемонструвати фармакокінетичні та

	фармакодинамічні різниці між лікарськими формами.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, 5-вибіркове перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки віком від 18 років, які визначені як здорові за результатами фізичного огляду, лабораторних досліджень, ЕКГ і рентгенограми грудної клітки. Учасники відповідали критеріям Національної групи даних про діабет щодо нормальної толерантності до глюкози. Учасники не мали в анамнезі цукрового діабету, захворювань шлунково-кишкового тракту або печінки, атопії або алергії на ліки або серцево-судинних захворювань. У них не було порушень функції печінки або нирок.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	75/25 (75% лізпро, 25% НПЛ) 50/50 (50% лізпро, 50% НПЛ) 25/75 (25% лізпро, 75% НПЛ)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Суспензія інсуліну лізпро протаміну (НПЛ) та інсулін лізпро (Хумалог). І досліджуваний лікарський засіб, і препарат порівняння постачалися у вигляді розчинів для ін'єкцій 100 Од/мл.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Фармакокінетика та глюкодинаміка:</u> Як порівняльні показники між лікуваннями використовували стандартні фармакокінетичні та глюкодинамічні параметри. Фармакокінетичні показники – максимальна концентрація інсуліну (IRI) ( $C_{max}$ ), час досягнення $C_{max}$ ( $t_{max}$ ) і площа під кривою залежності концентрації в сироватці від часу (AUC); глюкодинамічні вимірювання – максимальна швидкість інфузії глюкози ( $R_{max}$ ), час досягнення $R_{max}$ ( $TR_{max}$ ) і загальна кількість введеної глюкози ( $G_{tot}$ ). Додатковими параметрами, які використовувалися для визначення швидкодіючої частини лікування, були значення AUC і $G_{tot}$ за 0-5 годин ( $AUC_{0-5}$ , $G_{tot0-5}$ ). Значення AUC від 5 годин до повернення до вихідного рівня та значення

	$G_{tot}$ від 5 годин до кінця процедур клемп-тесту ( $AUC_{5, end_5}^{t_5} G_{tot}$ ) використовували як показники пролонгованої дії всіх видів лікування.
17. Критерії оцінки безпеки	Про всі побічні явища повідомляли спонсору незалежно від їх причинності.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз був застосований для порівняння фармакокінетичних і глюкодинамічних параметрів між лікуваннями з попарними порівняннями між суміжними лікарськими формами (наприклад, 25/75 і 50/50), визначеними за вмістом інсуліну лізпро. Цей метод був пристосований для багаточисельного перехресного дизайну та враховував ефекти послідовності і періоду та їх взаємодію. Крім того, було проведено регресію між різними фармакокінетичними та глюкодинамічними параметрами та відсотком розчинного інсуліну лізпро для кожного лікування.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки віком 22-33 років
20. Результати ефективності	<p>Оцінка фармакокінетичних і глюкодинамічних даних показала, що значення <math>t_{max}</math> і <math>TR_{max}</math> були статистично більшими лише для лікування НПЛ. Позитивна лінійна залежність була між відсотком розчинного інсуліну лізпро та значеннями <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{5,0}^5</math>, <math>R_{max}</math> і <math>{}^5_0G_{tot}</math>. Було виявлено негативну лінійну залежність між відсотком розчинного інсуліну лізпро і значеннями <math>AUC_{5, end_5}^{t_5} G_{tot}</math>.</p> <p>Це дослідження показало, що швидкий початок активності, характерний для інсуліну лізпро, зберігався у всіх виготовлених сумішах інсуліну лізпро/НПЛ. Кожна виготовлена суміш інсуліну лізпро/НПЛ має особливий глюкодинамічний і фармакокінетичний профіль.</p>
21. Результати безпеки	Під час цього дослідження не було зареєстровано смертей і серйозних побічних явищ. Усі явища були легкими та не призводили до жодних залишкових ефектів. За винятком зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів, клінічно значущих лабораторних відхилень не спостерігали.

	Вважається, що зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів пов'язане з забором крові під час лікування. Вимірювання антитіл до інсуліну не показало збільшення протягом мінімум 6 тижнів.
22. Висновок (заклучення)	$T_{max}$ і $TR_{max}$ для 25/75, 50/50, 75/25 і ЛП не відрізнялися; лінійна залежність між ФК/ФД параметрами та % розчинного ЛП.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
  
 (підпис)  
 Родна З.О.  
 (П. І. Б.)



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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фармакокінетика вільної суміші інсуліну Лізпро та суспензії протаміну інсуліну Лізпро; F3Z-МС-ІОСМ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Травень 1995 р. – серпень 1995 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків: 3, жінок: 7, загалом: 10; вік: 21-30, включно
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти фармакокінетику інсуліну лізпро, суспензії протаміну інсуліну лізпро (НПІ) та миттевоприготовлених сумішей інсуліну лізпро/НПІ. По-друге, отримати попередні ознаки імуногенетичної відповіді на НПІ шляхом вимірювання антитіл до інсуліну.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, збалансоване неповноблочне,

	відкрите, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 років і старші. Учасники відповідали критеріям Національної групи даних про діабет щодо нормальної толерантності до глюкози. Пацієнти не мали в анамнезі цукрового діабету, захворювань шлунково-кишкового тракту або печінки, атопії або алергії на ліки або серцево-судинних захворювань. Учасники не мали порушень функції печінки або нирок, як було оцінено клінічними лабораторними дослідженнями та фізичним оглядом.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суспензія протаміну інсуліну Лізпро (100 Од/мл); НПЛ); інсулін лізпро (100 Од/мл). Ці два лікарські засоби змішували безпосередньо перед введенням дози у 3 співвідношеннях: 25, 50 і 75% інсуліну лізпро з НПЛ.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Дози 0,3 Од/кг 100% НПЛ і 100% інсулін лізпро.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Фармакокінетика та глюкодинаміка:</u> Використовували фармакокінетичні показники – максимальну концентрацію інсуліну (PI) ( $C_{max}$ ), час досягнення $C_{max}$ ( $t_{max}$ ) і площу під кривою залежності концентрації в сироватці від часу (AUC). Використовували глюкодинамічні вимірювання – максимальну швидкість інфузії глюкози ( $R_{max}$ ), час досягнення $R_{max}$ ( $TR_{max}$ ) і загальну кількість введеної глюкози ( $G_{tot}$ ). Додатковими параметрами, які використовувалися для визначення швидкодіючої частини лікування, були значення AUC і $G_{tot}$ за 0-5 годин ( $AUC^5_0$ , $^5G_{tot}$ ). Значення AUC від 5 годин до повернення до вихідного рівня та значення $G_{tot}$ від 5 годин до кінця процедур клемп-тесту ( $AUC^{t_5, end}_5G_{tot}$ ) використовували як показники пролонгованої дії всіх видів лікування.
17. Критерії оцінки безпеки	Про всі побічні явища повідомляли спонсору незалежно від їх причинності.
18. Статистичні методи	Були проведені прості регресійні аналізи між кількома фармакокінетичними та глюкодинамічними параметрами і відсотком розчинного інсуліну лізпро, що міститься у безпосередньо приготовлених сумішах.  Дисперсійний аналіз був застосований для

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

27

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)



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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Введення суспензії інсуліну Лізпро протаміну (НПІ), інсуліну 25/75 і 50/50: Порівняння із введенням НПХ людського пацієнтам із діабетом I типу. Дослідження F3Z-MC-IOGI
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	Червень 1997 р. - Жовтень 1997 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Був один центр дослідження.
9. Кількість досліджуваних	10 Чоловіків, 2 Жінок; 12 Загалом.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідити фармакокінетику та фармакодинаміку суспензії інсуліну лізпро протаміну (НПІ), інсуліну лізпро 25/75, інсуліну лізпро 50/50 та Хумуліну Н (НПХ) у

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

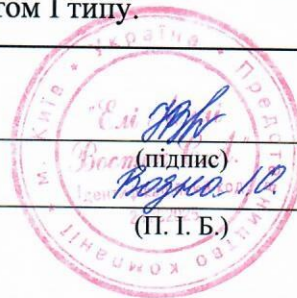
	швидкості інфузії ( $TR_{max}$ , год). Було зафіксовано сукупну кількість інфузійної глюкози під час збору даних ( $G_{tot}$ , gm, до зупинки затискача).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювались побічні явища та життєво важливі ознаки.
18. Статистичні методи	Для порівняння фармакокінетичних і глюкодинамічних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

22. Висновок (заклучення)

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

31

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Довготривалий моніторинг безпеки у пацієнтів, які отримували суміш інсуліну Лізпро 25/75 двічі на день: розширене дослідження безпеки F3Z-MC-IODK(b) і F3Z-MC-IOFC(b). Дослідження F3Z-MC-IODK(b)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Серпень 1996 р. - Травень 2000 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 14 дослідних центрів у 4 країнах
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 28, Жінок 32; Загалом 60.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Сформувані додаткові довгострокові дані про безпеку суміші інсуліну лізпро 25/75.



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

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

34

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)

35

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Інсулін Лізпро 25/75 двічі на день проти НПХ інсуліну людського двічі на день при лікуванні діабету 2 типу Дослідження F3Z-MC-IOGQ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Листопад 1997 р. - Листопад 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 10 центрів дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Загалом рандомізовано: (жінок 39, чоловіків 27) 66 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Первинна:</i> Порівняти інсуліну лізпро 25/75, що дається двічі на день, з НПХ інсуліном людським, що дається двічі на день, з урахуванням глікемічного контролю протягом дня, що визначається домашнім моніторингом

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

	та маса тіла, задоволеність і переваги лікування пацієнта.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища.
18. Статистичні методи	Було проведено аналіз намірів для лікування, який включав усі дані всіх пацієнтів згідно з лікуванням, яке вони отримували. Останній перенесений візит був первинним аналізом. Усі порівняння проводили дисперсійним аналізом (ANOVA) для перехресних випробувань з параметричним і непараметричним аналізом, використовуючи двовибіркові тести з рівнем значущості 0,05.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки; Вік 35-70 років
20. Результати ефективності	Середній рівень гемоглобіну A <sub>1c</sub> був статистично достовірно нижчим на абсолютне значення 0,23% після лікування інсуліном лізпро 25/75 (8,36% [95% ДІ: 8,19, 8,52]) порівняно з НПХ інсуліном людським (8,59% [95% ДІ: 8,43, 8,75]; p = 0,043). Під час лікування інсуліном лізпро 25/75 ранкові та вечірні постпрандіальні 2-годинні відхилення глюкози крові та абсолютні ранкові та вечірні постпрандіальні 2-годинні рівні глюкози крові також були значно нижчими. Крім того, рівні глюкози крові перед обідом і о 15:00 були значно нижчими під час лікування інсуліном лізпро 25/75, тоді як рівні глюкози крові натще були значно вищими порівняно з рівнями, отриманими під час лікування НПХ інсуліном людським. Не було різниці між лікуваннями в загальній добовій дозі інсуліну (25/75, 0,62 [95% ДІ: 0,60, 0,63] Од/кг; НПХ, 0,61 [95% ДІ: 0,59, 0,62] Од/кг, p=0,246). Не було різниці між лікуваннями у скоригованій середній швидкості гіпоглікемії, визначеної як симптоми або глюкоза крові.
21. Результати безпеки	Під час дослідження смертей не було. П'ять пацієнтів повідомили про серйозні побічні явища, один з яких призвів до того, що один пацієнт достроково припинив дослідження (Пацієнт 602-6030; фактичний термін: вірусний синдром). Жодне з серйозних побічних явищ не вважалося випадково пов'язаним з інсуліном лізпро 25/75. Не було серйозних клінічно значущих побічних явищ.

	Огляд побічних явищ, що виникли під час лікування, не виявив жодних значних проблем з безпекою.
22. Висновок (заключення)	HbA <sub>1c</sub> був нижчим після лікування інсуліном 25/75 порівняно з НПХ інсуліном людським. Ранкові та вечірні постпрандіальні 2-годинні рівні глюкози теж були значно нижчими.

38

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Інсулін лізпро 25/75 порівняно з людським інсуліном 30/70 після стандартного досліджуваного харчування у пацієнтів з діабетом I типу; Дослідження F3Z-МС-IOFX
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	11 липня 1997 р. - 18 червня 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	39 пацієнтів були включені, 14 чоловіків і 25 жінок
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняння постпрандіальної глюкодинамічної відповіді після введення інсуліну лізпро 25/75 безпосередньо перед

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



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

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

42

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(підпис)  
Веджа І.О.  
(П. І. Б.)

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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Лізпро 75/25 перед прийманням їжі плюс Хумулін Н перед сном: порівняння з Хумуліном Р перед прийманням їжі плюс Хумулін Н перед сном у пацієнтів із діабетом І типу; F3Z-MS-IODL (розширене)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 15 травня 1996 р. до 24 березня 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 10 дослідних центрів у 3 країнах.
9. Кількість досліджуваних	75 пацієнтів: 33 жінки/42 чоловіки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Отримати довгострокові дані про безпеку застосування лізпро 75/25, включаючи вимірювання рівня антитіл до інсуліну.

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

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

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

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(підпис)  
Водимо І.О.  
(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)

47

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Інсулін Лізпро 50/50 та інсулін Лізпро 25/75: Порівняння з інсуліном людським 50/50 і інсуліном людським 30/70, які вводилися пацієнтам з діабетом двічі на день; Дослідження F3Z-MC-IODM
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Жовтень 1996 р. – липень 1997 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 19 дослідних центрів у 5 країнах.
9. Кількість досліджуваних	124 включено; 100 рандомізовано. Чоловіків 64, жінок 60

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняти схеми введення інсуліну лізпро 50/50 перед ранковим прийманням їжі та інсуліну лізпро 25/75 перед вечірнім прийманням їжі зі схемою, що складається з людського інсуліну 50/50, що вводиться перед ранковим прийманням їжі, та людського інсуліну 30/70, що вводиться перед вечірнім прийманням їжі з огляду на метаболічний контроль, визначений за допомогою вимірювання HbA <sub>1c</sub> у пацієнтів з цукровим діабетом I або II типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, перехресне, відкрите, порівняльне дослідження.
12. Основні критерії включення	Усі пацієнти мали цукровий діабет протягом принаймні 2 років, були віком від 18 до 70 років, які отримували людський інсулін двічі на день протягом щонайменше 120 днів і дали інформовану згоду перед дослідженням.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 50/50 (50% інсулін лізпро/50% НПЛ) (100 Од/мл). Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% НПЛ) (100 Од/мл).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інсулін людський 50/50 (50% звичайний людський інсулін і 50% НПХ інсулін людський, ін'єкція, Фармакопея США (USP) [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл). Інсулін людський 30/70 (30% звичайний людський інсулін і 70% НПХ інсулін людський, ін'єкція, Фармакопея США (USP) [оригінальний ДНК-рекомбінантний]) (100 Од/мл).
15. Супутня терапія	Не застосовувалась.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка ефективності була заснована на контролі глікемії (HbA <sub>1c</sub> , 8-точковому профілі глюкози крові та кількості, частоті та часу гіпоглікемічних випадків), досягнутому пацієнтами протягом періоду дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	В аналіз безпеки були включені усі пацієнти. Оцінювали побічні явища, лабораторні показники та антитіла до інсуліну.



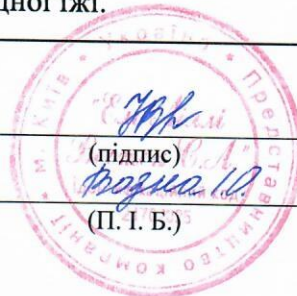
18. Статистичні методи	<p>Аналіз вимірювань ефективності, порівнюючи групи лікування, проводили за допомогою аналізу дисперсійної моделі. Ця модель включала ефекти лікування, країну та їх взаємодію під час кожного візиту та в кінцевій точці (останнє вимірювання, що спостерігали для кожного пацієнта) в межах кожного періоду та місяця терапії (сумісно два періоди), використовуючи дані усіх пацієнтів, рандомізованих у цьому дослідженні. Також було проведено порівняння в межах лікування, що досліджувало зміни порівняно з вихідним рівнем. Порівняння лікування проводили для різних параметрів безпеки.</p>	49
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки віком від 18 до 70 років	
20. Результати ефективності	<p>Вимірювання ранішнього постпрандіального рівня глюкози крові були нижчими після лікування 50/50, а вечірні 2-годинні постпрандіальні відхилення глюкози крові були нижчими після лікування 25/75. Нічний контроль глікемії після введення 25/75 або 30-70, як показують вимірювання рівня глюкози крові перед сном, о 03:00 та вранці перед їжею, був подібним між групами лікування.</p> <p><u>Фармакокінетика:</u> Фармакокінетичні оцінки 50-50 і 50/50 в одинадцяти пацієнтів з діабетом I типу показали, що більш швидке всмоктування та вищі концентрації ІРІ натще досягаються з 50/50.</p> <p><u>Глюкодинаміка:</u> Більше, ніж очіувалося, зниження рівня глюкози протягом раннього постпрандіального періоду (до 5 годин після їжі) і субоптимальний пізній контроль глюкози (понад 5 годин) спостерігали при застосуванні обох лікарських засобів як 50/50, так і 50-50.</p>	
21. Результати безпеки	<p>На основі аналізу побічних явищ, випадків, частоти та характеристик гіпоглікемії, а також клінічних лабораторних аналізів і вимірювань антитіл до інсуліну схема, що складається з 50/50 + 25/75, має профіль безпеки, який не відрізняється від схеми 50-50 + 30-70 людського інсуліну.</p>	

22. Висновок (заклучення)

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

50

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)

51

### ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багаторазові ін'єкції інсуліну Лізпро та інсуліну Лізпро 25/75 порівняно з багаторазовими ін'єкціями звичайного людського інсуліну та попередньо змішаного людського інсуліну 30/70 у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу; Дослідження F3Z-SP-IOMC
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	02 березня 1999 р. – 16 грудня 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 4 дослідних центри.
9. Кількість досліджуваних	41 пацієнт, 25 чоловіків і 16 жінок.
10. Мета та вторинні цілі клінічного	Первинною метою є порівняння ефектів

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

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

53

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_


  
(підпис)  
Возмо! О  
(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)

54

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>ХУМАЛОГ® МІКС 50</b> , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Чисті суміші суспензії інсуліну Лізпро протаміну (НПЛ) та інсуліну Лізпро за схемою двічі на день при лікуванні діабету Розширене дослідження F3Z-MC-IODI
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	02 жовтня 1996 р. – 23 квітня 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 14 дослідних центрів в 4 країнах.
9. Кількість досліджуваних	63 пацієнти (20 жінок, 43 чоловіків)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Сформувати довгострокові дані про безпеку НПЛ, включаючи вимірювання рівня антитіл до інсуліну.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, мультинаціональне, відкрите, непорівняльне дослідження

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

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



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

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

58

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

---




---