

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХУМАЛОГ® МІКС 50 , 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 інсуліном людським 30/70 у пацієнтів з діабетом 2 типу. Дослідження F3Z-МС-ІОНУ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	05 січня 1999 р. – 14 жовтня 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 9 дослідних центрів.
9. Кількість досліджуваних	Заплановано 118 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження є порівняння суміші інсуліну лізпро 25/75, що вводиться двічі на день, із людським інсуліном 30/70, що вводиться двічі на день, щодо середнього значення двогодинного постпрандiального відхилення глюкози крові після ранкового та вечiрного приймання їжі

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

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

61

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Рогова 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)	ХУМАЛОГ® МІКС 50 , 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	Довгостроковий моніторинг безпеки у пацієнтів, яким проводиться лікування інсуліном Лізпро 25/75; F3Z-МС-ІОІВ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Січень 1999 р. – вересень 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 2 дослідних центри.
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 4, жінок 1, загалом 5
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Створити та переглянути додаткові довгострокові дані про безпеку інсуліну лізпро 25/75.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, непорівняльне розширене

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

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХУМАЛОГ® МІКС 50 , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Неделленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакодинаміка інсуліну Лізпро 25/75 порівняно з інсуліном людським 30/70 після стандартної дослідної дієти у пацієнтів з діабетом 2 типу. Дослідження F3Z-МС-ІОНУ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза ІІІб.
7. Період проведення клінічного випробування	Лютий 1999 р. - червень 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 7 дослідних центрів.
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків: 53, жінок 31, загалом 84.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняти 2-годинну постпрандіальну концентрацію глюкози в плазмі після суміші інсуліну лізпро 25/75 (25/75), введеної за 5 хвилин до вживання стандартизованої

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


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

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

68

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Варна І.О.
(І. І. Б.)



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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХУМАЛОГ® МІКС 50 , 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	Фармакодинаміка інсуліну лізпро 25/75 порівняно з інсуліном людським 30/70 після стандартної дієти у пацієнтів з діабетом 1 типу. Дослідження F3Z-MC-IOIC
6. Фаза клінічного випробування	Фаза ІІІб.
7. Період проведення клінічного випробування	Лютий 1999 р. - Червень 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 7 центрів дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків: 52, жінок 41, загалом 93.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняння постпрандіальної 2-годинної концентрації глюкози плазми крові після введення інсуліну лізпро 25/75 за 5 хвилин до вживання стандартної дієти з введенням інсуліну людського 30/70 (30/70) за 5 хвилин

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

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

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

72

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХУМАЛОГ® МІКС 50 , 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	Використання інсуліну лізпро 25/75 порівняно з НПХ двічі на день при лікуванні діабету 2 типу Дослідження F3Z-МС-ІОМЕ
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III B
7. Період проведення клінічного випробування	Квітень 1999 р. - Лютий 2001 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 41 центр дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Інсулін лізпро 25/75: Чоловіків 80, Жінок 110, Загалом 190; НПХ: Чоловіків 76, Жінок 123, Загалом 199
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти кінцеву точку гемоглобіну A _{1c} після 3-х місячної терапії двічі на день інсуліном лізпро 25/75 з кінцевою точкою

	гемоглобіну A1c після 3-х місячної терапії двічі на день суспензією ізофан-інсуліну людського (НПХ).
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, паралельне дослідження 389 пацієнтів з діабетом 2 типу
12. Основні критерії включення	Були включені пацієнти, які страждали на діабет 2 типу щонайменше 6 місяців, віком від 35 до 75 років включно, отримували інсулінотерапію із застосуванням інсуліну середньої тривалості дії двічі на день протягом щонайменше 30 днів перед вступом у дослідження (але не щодня використовували інсулін короткої дії), мали гемоглобін A1c > 135% верхньої межі значень нормального діапазону відповідно до місцевої лабораторії, досягли відповідності з планом їжі при цукровому діабеті та терапії інсуліном, як визначено дослідником, та підписали інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вводиться двічі на день безпосередньо перед ранковою та вечірньою їжею за допомогою ін'єкційного пристрою ХумаПен® Ерго з дозуванням, скоригованим відповідно до метаболічних потреб окремих пацієнтів і визначених протоколом цілей глюкози. Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро/75% НПЛ): Постачається в 3-мл картриджах, 100 Од/мл.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Суспензія ізофан-інсуліну людського (НПХ): Постачається в 3-мл картриджах, 100 Од/мл.
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною змінною ефективності був гемоглобін A1c. Іншими змінними ефективності були самоконтрольовані значення глюкози крові (постпрандіальний 2-годинний рівень глюкози крові та відхилення глюкози крові після ранкової та вечірньої їжі, препрандіальна глюкоза крові), середньодобові рівні глюкози крові, маса тіла, загальна добова доза інсуліну, прийнятність пацієнтом ХумаПен Ерго (пристрою для доставки інсуліну, Lilly) та задоволеність лікуванням пацієнта. Усі наявні дані від усіх рандомізованих пацієнтів були включені в аналіз даних.

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

21. Результати безпеки	Частота гіпоглікемії була однаковою для груп лікування. 76
22. Висновок (заклучення)	Не було суттєвої різниці між групами лікування у середніх значеннях HbA1c як для кінцевої точки, так і для зміни від вихідного рівня до кінцевої точки. Крім того, не було значних відмінностей між групами лікування у ранкових або вечірніх дозах.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


(підпис)
Ворона І.В.
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХУМАЛОГ® МІКС 50 , 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	Порівняння інсуліну лізпро 25/75 (Мікс25) та інсуліну людського 30/70 при лікуванні діабету 2 типу під час посту F3Z-MC-IOMV
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	Жовтень 2000 р. - Січень 2001 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 13 центрів дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Інсулін лізпро Мікс25/інсулін людський 30/70: Чоловіків 35, Жінок 44, Загалом 79.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було перевірити, чи зменшує інсулін лізпро Мікс25 глікемію після вечері краще, ніж інсулін людський 30/70, у пацієнтів з діабетом 2 типу протягом 1-місячного періоду посту, виміряну

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

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

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)



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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХУМАЛОГ® МКС 50 , 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 досьом (автономне досьом) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Пілотне порівняння інсуліну лізпро 25/75 та суміші інсуліну людського 30/70 щодо частоти гіпоглікемії у пацієнтів із діабетом 2 типу. F3Z-MS-IUNG
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3b
7. Період проведення клінічного випробування	Липень 1998 р. - вересень 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було два центри досліджень.
9. Кількість досліджуваних	Інсулін лізпро 25/75 / суміш інсуліну людського 30/70: чоловіків 10, жінок 3, загалом 13; Суміш інсуліну людського 30/70 / інсулін лізпро 25/75: Чоловіків 7, Жінок 5, Загалом 12.

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

	<p>в даний час отримували нирковий діаліз або рівень креатиніну в сироватці крові перевищував 200 мкмоль/л; мали ознаки або симптоми захворювання печінки, гострого або хронічного гепатиту або значення АСТ, що перевищують удвічі верхню межу нормативного діапазону місцевої лабораторії; отримували хронічну системну терапію глюкокортикоїдами; мали відому недостатність надниркових залоз; мали відому гемоглобінопатію або хронічну анемію; використовували пероральні протидіабетичні засоби протягом 1 місяця до вступу в дослідження; отримували загальну добову дозу інсуліну більше 2,0 одиниць/кг; мали індекс маси тіла > 35 кг/м²; раніше завершили або відмовилися від цього дослідження або будь-якого іншого дослідження із сумішами інсуліну лізпро, або брали участь у медичному, хірургічному чи фармацевтичному дослідженні протягом 3 місяців після вступу в дослідження, в якому проводилось хірургічне чи медичне лікування; або мали будь-який інший стан, який заважав пацієнту дотримуватися та завершити протокол. Пацієнтів також виключали, якщо це були жінки, які були сексуально активними, дітородного віку і активно не практикували контроль над народжуваністю, або якщо вони були вагітними, мали намір завагітніти протягом дослідження або годували грудьми.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб і препарат порівняння вводили за п'ять хвилин до сніданку та вечері та поступово підбирали дозу індивідуально для кожного пацієнта.</p> <p>Досліджуваний лікарський засіб Інсулін лізпро 25/75 (25% інсуліну лізпро, 75% НЛП)</p> <p>Постачається в 3-мл картриджах - 100 одиниць/мл.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб і препарат порівняння вводили за п'ять хвилин до сніданку та вечері та поступово підбирали дозу індивідуально для кожного пацієнта.</p>

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

	<p>Двадцять п'ять пацієнтів (вік від 40 до 66 років), середній (\pm SEM) HbA1c $7,7 \pm 0,23\%$ і середній ІМТ $29,3 \pm 0,83$ кг/м², отримували лікування в цьому рандомізованому, відкритому, 8-тижневому перехресному дослідженні. Досліджувані інсуліни вводили за 5 хвилин до сніданку та вечері протягом усього випробування. Після 4-тижневої амбулаторної фази підбору дози пацієнтів госпіталізували для моніторингу 24-годинних профілів глюкози плазми крові у стандартизованих умовах. Дози інсуліну перед сніданком (Мікс25: $31,6 \pm 3,0$ проти 30/70: $32,3 \pm 3,4$ Од, $p=0,58$) та перед вечерею (Мікс25: $26,8 \pm 3,1$ проти 30/70: $26,4 \pm 3,2$ Од, $p=0,61$) не відрізнялися між двома досліджуваними інсулінами. Мікс25 привів до 24-годинного профілю глюкози в плазмі, який був більш плавним, ніж з інсуліном людським 30/70. Зокрема, відхилення глюкози плазми крові через 2 години після сніданку ($5,5 \pm 0,34$ проти $7,2 \pm 0,34$, ммоль/л, $p = 0,002$) та вечері ($2,4 \pm 0,27$ проти $3,4 \pm 0,27$ ммоль/л, $p = 0,018$) були меншими з Мікс25, ніж з 30/70. Площа глюкози плазми під кривою (AUC) між сніданком та обідом була меншою при застосуванні Мікс25, ніж при 30/70 ($77,6 \pm 3,8$ проти $89,5 \pm 4,3$ ммоль*год/мл, $p=0,001$). AUC глюкози в плазмі між обідом і вечерею ($131,7 \pm 5,7$ проти $132,6 \pm 7,8$ ммоль*год/мл, $p = 0,79$), між вечерею та сном ($52,7 \pm 3,2$ проти $53,0 \pm 7,8$ ммоль*год/мл, $p = 0,975$) і між сном і сніданком ($117,8 \pm 6,5$ проти $119,2 \pm 9,1$ ммоль*год/мл, $p = 0,895$) не відрізнялися. Швидкість 30-денної гіпоглікемії (симптоми або рівень глюкози крові $<3,0$ ммоль/л) була низькою ($0,049 \pm 0,018$ проти $0,100 \pm 0,018$ випадків, $p=0,586$). На завершення Хумалог Мікс25 покращив 24-годинний профіль глюкози плазми крові за рахунок менших відхилень глюкози у плазмі крові, ніж інсулін людський 30/70.</p>
21. Результати безпеки	<p>З 28 пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, 9 пацієнтів були жінками, а 19 пацієнтів - чоловіками. Двадцять чотири пацієнти були кавказького походження, а 4 пацієнти - іншого походження. Середній вік пацієнта становив $54,0 \pm 6,7$ року. Двадцять п'ять</p>

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

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХУМАЛОГ® МІКС 50 , 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 з діабетом II типу з недостатністю перорального засобу; F3Z-МС-ЮНІ (а)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IIIb
7. Період проведення клінічного випробування	Травень 1998 р. – травень 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 14 дослідних центрів
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 75, жінок 62, загалом 137
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було порівняти вплив суміші інсуліну лізпро 25/75, введеної двічі на день, і вплив перорального лікування глібенкламідом і метформіном (перорально) на гемоглобін А1с, який не контролювався належним чином за допомогою пероральних засобів, у пацієнтів з діабетом 2

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

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

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

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

91

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХУМАЛОГ® МКС 50 , 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	Суміш інсулінів лізпро 50/50 та інсулінів лізпро 25/75: Вводиться двічі на день пацієнтам з діабетом 1 та 2 типу, які потребують інсулін Дослідження F3Z-JE-IOMO
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III б
7. Період проведення клінічного випробування	Квітень 2000 р. - Серпень 2003 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 47 центрів досліджень.
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 131, Жінок 95: Загалом 226
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою розширеного дослідження було надати дані стосовно оцінки безпеки суміші інсуліну лізпро.

11. Дизайн клінічного випробування	Непорівняльне, просте дослідження
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти, які завершили перші п'ять візитів дослідження, мали право зареєструватися на розширене дослідження. Критерії запису до першопочаткового дослідження були наступними. Включення: діабет 1 або 2 типу (критерії Всесвітньої організації охорони здоров'я); віком від 18 років; чоловік або жінка; які отримували лікування комерційними сумішами інсуліну людського 30/70 і/або 50/50 двічі на добу ≥ 3 місяців до включення на дослідження; гемоглобін A1c $\leq 12\%$; дотримання дієти та інсулінотерапії; інформована згода. Виключення: терапія чи анамнез злоякісної пухлини; цереброваскулярні випадки в анамнезі, ішемічний біль у кінцівках або періодична швидкоплинна ішемічна атака відома як проліферативна ретинопатія; серцеві захворювання III або IV класу; в анамнезі трансплантація нирки або наявний нирковий діаліз; ознаки або симптоми захворювання печінки, гепатит або активність аланінтрасамінази (ALT/SGPT) у 2 рази вище верхньої межі нормативного діапазону значень; недавнє зловживання наркотиками або алкоголем; тривалість життя менше 3 років; відома алергія на продукти інсуліну або допоміжні речовини; теперішня вагітність або передбачувана вагітність; сексуально активні жінки дітородного віку, які не практикують медично прийнятний контроль над народжуваністю; годування грудьми; креатинін у сироватці > 2 мг/дл; пероральні протидіабетичні засоби протягом 30 днів до дослідження; хронічна системна терапія глюкокортикоїдами або > 2 тижні системної терапії глюкокортикоїдами під час дослідження; участь в інтервенційному медичному, хірургічному чи фармацевтичному дослідженні протягом 6 місяців до дослідження; участь у попередньому дослідженні інсуліну лізпро; загальна добова доза інсуліну > 2 од/кг; індекс маси тіла (ІМТ) > 35 кг/м²; більше 2 випадків важкої гіпоглікемії протягом 6 місяців до дослідження; відома надниркова недостатність; відома гемоглобінопатія чи хронічна анемія; будь-який стан, що перешкоджає пацієнту дотримуватися протоколу; дослідник або член найближчої родини дослідника; лікування</p>

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

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

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

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

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

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

98

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХУМАЛОГ® МІКС 50 , 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	Дослідження F3Z-MC- IOGZ (Повна точна назва дослідження відсутня в архіві)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Дані відсутні
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дані відсутні
9. Кількість досліджуваних	Загалом 175
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити вплив на HbA1c.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було рандомізоване відкрите паралельне дослідження.

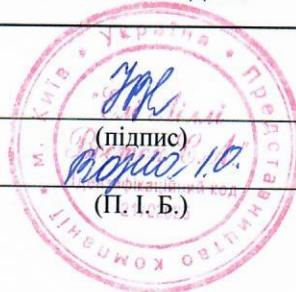
12. Основні критерії включення	Пацієнти з діабетом 2 типу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інсулін лізпро 25/75 (25% інсулін лізпро, 75% НПЛ)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Глібенкламід (15 мг щоденно), перорально
15. Супутня терапія	Не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

22. Висновок (заклучення)

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

101

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)

102

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХУМАЛОГ® МІКС 50 , 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 лікарської форми інсуліну Лізпро проміжної тривалості дії; F3Z-MC-IOBS
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Вересень 1994 р. – грудень 1994 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків: 3, жінок: 5, загалом: 8
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти фармакокінетику та глюкодинаміку суспензії протаміну інсуліну лізпро (НІЛІ) з Хумуліном®Н (НІХ).
11. Дизайн клінічного випробування	Нерандомізоване, відкрите, перехресне

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

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

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)

105

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХУМАЛОГ® МІКС 50 , 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 досьом (автономне досьом) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Інсулін лізпро 50/50 плюс НПХ перед прийманням їжі ввечері проти інсуліну людського звичайного плюс НПХ перед прийманням їжі ввечері у пацієнтів з діабетом 1 типу. Дослідження F3Z-MS-IOGT
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III B
7. Період проведення клінічного випробування	Лютий 1998 р. - Грудень 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Було 12 центрів дослідження.
9. Кількість досліджуваних	Чоловіків 53, Жінок 56, Загалом 109; 89 пацієнтів завершили дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти ефекти дії інсуліну лізпро 50/50 плюс НПХ перед прийманням їжі у вечірній час з ефектами дії інсуліну

	<p>людського звичайного плюс НПХ перед прийманням їжі у вечірній час на рівень глюкози у крові перед сніданком (натще), обідом, вечерею та сном після 3 місяців лікування пацієнтів з діабетом 1 типу. Вторинні цілі включали порівняння двох методів лікування за постпрандіальним 2-годинним рівнем глюкози крові, гемоглобіном А1с, перекусами, гіпоглікемічними явищами, добовою мінливістю глюкози крові та прийняттям лікування</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Мультинаціональне, рандомізоване, відкрите, двостороннє перехресне порівняння.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Були включені пацієнти, які страждали на діабет 1 типу більше 2 років; мали щонайменше 18 років; мали гемоглобін А1с менше в 1,75 рази за верхню межу нормативного діапазону місцевої лабораторії; були знайомі з самоконтролем рівня глюкози в крові; досягли дотримання дієти та інсулінотерапії; мали підписаний документ про інформовану згоду. Пацієнти були виключені, якщо за 3 місяці до візиту 1 їх лікували іншими діабетичними препаратами, ніж інсулін; мали алергію на інсулін; отримували загальну добову дозу інсуліну більше 2,0 одиниць/кг; мали індекс маси тіла більше 32; мали більше двох важких випадків гіпоглікемії за 3 місяці до вступу в дослідження; мали серйозні серцеві, ниркові, печінкові розлади чи</p>

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

	<p>глюкози в крові перед сніданком, обідом, вечерею та перед сном. Вторинні показники ефективності включали постпрандіальні 2-годинні рівні глюкози в крові, добову мінливість глюкози в крові, перекуси, масу тіла, гемоглобін A1c та аналіз гіпоглікемічних випадків</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Звіти про побічні явища.
18. Статистичні методи	Усі порівняння проводили за допомогою двовибіркових тестів з номінальним рівнем значущості 0,05; однак порівняння, в результаті яких значення р становило менше 0,10, також вважалося показником різниці. Було проведено аналіз намірів лікування, який включав усі дані від усіх пацієнтів за лікуванням, яке вони отримували. Останній перенесений візит був первинним аналізом.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки/Жінки
20. Результати ефективності	Ніяких значущих ефектів перенесення не спостерігалося за будь-якими параметрами. Не було статистично значущих відмінностей між двома методами лікування у жодного з параметрів глюкози крові, за винятком вечірнього постпрандіального 2-годинного рівня глюкози. Були статистично значущі відмінності між лікуваннями для всіх доз інсуліну.
21. Результати безпеки	Під час дослідження смертей не було. Двоє пацієнтів припинили дослідження через побічні явища (802-8023, інсулін 50/50/інсулін людський звичайний,

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

	мінливості глюкози крові чи кількості перекусів. Безпека: Жодних суттєвих проблем з безпекою, пов'язаних з дослідною терапією чи процедурами протоколу, не виявлено. 110
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Формо 1.0
(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)

111

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХУМАЛОГ® МІКС 50 , суспензія для підшкірного введення, 100 МО/мл UA/8352/01/02 від 06.07.2018
2. Заявник	Елі Ліллі Недеерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі Франс, Франція
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив суміші інсуліну Лізпро 25/75 на нічний профіль глюкози крові у пацієнтів з діабетом II типу; Дослідження F3Z-MC-IOGX(b)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	15 грудня 1997 р. – 05 травня 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Хорватія
9. Кількість досліджуваних	Загалом 27 включено; чоловіків 18, жінок 9.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Перевірити, чи відрізняється інсулін лізпро 25/75 від людського інсуліну 30/70 (матеріал клінічних випробувань [КВ]) щодо контролю рівня глюкози крові протягом ночі у пацієнтів

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

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

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

	<p>глюкози крові через 2 години після приймання дослідної їжі були не нижче рівня 10 ммоль/л, який вимагається протоколом. Для таких пацієнтів рівень глюкози крові був занадто високим, щоб дозволити впасти нижче попередньо визначених нічних порогових значень.</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Вокс
(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)

116

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ХУМАЛОГ® МІКС 50 , 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-МC-IODK(b) і F3Z-МC-IOFC(b) Дослідження F3Z-МC-IODK(b)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
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	Сформувати 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-MC-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	
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)	Тридцять дві жінки та 28 чоловіків взяли участь у цьому дослідженні. Середній вік становив 48,8 років, середній індекс маси тіла - 25,1 кг/м ² , 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 (заключення)	Ці результати не вказують на будь-які проблеми з безпекою, пов'язані з тривалим вживанням інсуліну лізпро 25/75.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)

