

Annex 30
to the Procedure for conducting expert
evaluation of registration materials of
medicinal products applied for the state
registration (registration renewal) as well as
expert evaluation of materials on variations to
registration materials during the validity of
registration certificate
(article 4 of section IV)

**REPORT
on clinical study**

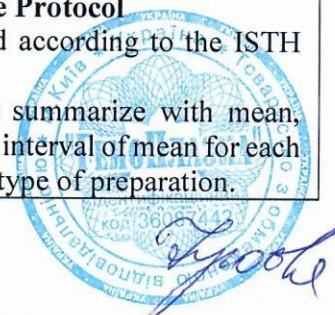
| | |
|---|--|
| 1. Name of the medicinal product (number of Marketing Authorization, if applicable) | UMAN COMPLEX 500 IU/20 ml |
| 2. Applicant | KEDRION S.P.A. LOCALITA AI CONTI, CASTELVECCHIO PASCOLI, 55051 BARGA, LUCCA (LU), ITALY |
| 3. Manufacturer | KEDRION S.P.A. VIA PROVINCIALE (loc. BOLOGNANA) - 55027 GALLICANO (LU), ITALY |
| 4. Studies executed: | <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not, provide arguments |
| 1) type of medicinal products under which the registration has been performed or is planned to be performed | Full registration dossier. Known active substance. |
| 5. Complete name of the clinical study, coded number of clinical study | Study code: SI02-0494 Study title: Pharmacokinetics, Thrombogenicity and Safety of a Double Viral Inactivated Factor IX Concentrate Compared to a Prothrombin Complex Concentrate |
| 6. Phase of clinical study | III |
| 7. Period of clinical study | from 14/08/2000 (FPI) to 23/10/2000 (LPO) |
| 8. The countries where clinical study has been performed | Venezuela |
| 9. The number of subjects | planned: total planned enrolment was 24 haemophilia B subjects. |



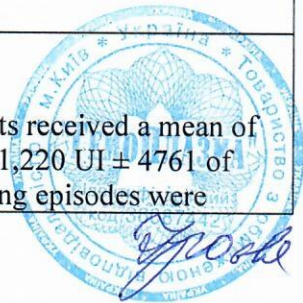
| | |
|--|--|
| | actual: the actual enrolment was 12 subjects randomized (1:1 ratio) to receive either Uman Complex DI followed by Aimafix DI first after a 14 days- wash out period, or the mentioned products in reverse order |
| 10. Purpose and secondary objectives of the clinical study | <p>Pharmacokinetic Objective</p> <ul style="list-style-type: none"> • To compare the pharmacokinetic of a plasma derived factor IX concentrate of Kedrion S.p.A. Aimafix DI (henceforth Aimafix DI) and of a plasma derived prothrombin complex concentrate of Kedrion S.p.A. Uman Complex DI (henceforth Uman Complex DI), when administered intravenously to haemophilia B patients. <p>Safety Objectives</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the safety and tolerability of Aimafix DI and Uman Complex DI, when administered intravenously to haemophilia B patients. • To evaluate the prothrombotic activity of both concentrates at 30 minutes, and 6 hours post infusion. For this purpose, any increase in the markers of thrombin activation fragment (F1+2), and thrombin-antithrombin (TAT) complex. <p>Efficacy Objectives</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the haemostatic efficacy of both FIX containing products in the management of acute bleeding events. |
| 11. Design of clinical study | phase III, randomized open randomized-cross over study |
| 12. Basic inclusion criteria | <p>Inclusion criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. subjects affected with severe haemophilia B, with FIX: C activity < 1 IU/100 ml of plasma; in a subsequent phase of the study, subjects affected with moderate haemophilia B, with FIX: C activity ranging between 1 and 4 IU/ 100 ml of plasma, were also enrolled, 2. male, age 12 years and older, 3. apart from haemophilia B, normal medical history, physical examination and vital signs, 4. hematology, serum chemistry and urinalysis within normal range of the clinical laboratory used or, if outside the normal range, considered not clinically significant by the Clinical Investigator, 5. negative antibody against FIX: C, 6. subjects who had signed, or whose parents/legal guardians had signed, a written informed consent for participating in protocol, and were available for all the visits scheduled in the study. |



| | |
|--|---|
| <p>13. The investigated medicinal product, method of administration, strength</p> | <p>Test product A</p> <p>Kedrion S.p.A. Uman Complex DI, containing 500 I.U. FIX, 500 I.U. FII, and 400 I.U. FX per vial, reconstituted in 20 ml/vial. Viral inactivation was performed with solvent/detergent (TnBP 0.3%/Tween 80 1%) and heating of the lyophilized product at 100°C for 30 min.</p> <p>The product was administered as an IV injection in the subjects' forearm.</p> <p>Test product B</p> <p>Kedrion S.p.A. Aimafix DI, containing 500 IU FIX per vial to be reconstituted in 10 ml. The product is prepared from PCC by affinity chromatography on immobilized heparin. Viral inactivation methods are the same described in preparation A.</p> <p>The product was administered as an IV injection in the subjects' forearm.</p> |
| <p>14. Reference medicinal product, dosage, method of administration, strength</p> | <p>Not applicable, Uman Complex DI and Aimafix DI used as test products</p> |
| <p>15. Concomitant therapy</p> | <p>Not applicable, Uman Complex DI and Aimafix DI used as test products, no other products used</p> |
| <p>16. Efficacy evaluation criteria</p> | <p>In the second phase of the study, subjects who have participated in the pharmacokinetic assessment were invited to take part to a continuation study of 6 months of duration, in which the subjects were treated exclusively with the concentrate assigned at the end of the first phase of the study to manage acute bleeding events.</p> |
| <p>17. Safety evaluation criteria</p> | <p>A second objective was to compare the systemic and local acute tolerance of Aimafix DI and Uman Complex DI, after intravenous administration to persons with haemophilia. Vital signs, including body temperature, pulse, respiration and supine blood pressure were determined prior to, during and after infusion. At the same times, clinical observation and adverse events were also recorded. The markers of the activation of the hemostatic system were also to be determined as safety measure in this study.</p> |
| <p>18. Statistical methods</p> | <p>6.9.1 Statistical Plan Described in the Protocol</p> <p>Pharmacokinetics data were calculated according to the ISTH recommendations (Morfini 1991).</p> <p>All pharmacokinetic parameters were summarize with mean, standard deviation and 95% confidence interval of mean for each combination of time with the different type of preparation.</p> |

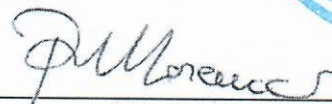


| | <p>Data analysis was performed using STATA 7.0® (Stata Corporation, 4905 Lakeway Drive - College Station, Texas 77845 USA).</p> <p>Paired 2 tails Students t test was used to compare means of two Products for each different pharmacokinetic parameters and was used to evaluate the differences between the preparations A and B in the potential thrombogenic behavior.</p> <p>In the crossover analysis ANOVA model (Fisher's test) was used to compare means of concentrations of AUC between the product A and B and to evaluate their bioequivalence. In this model was considered Period effect, Treatment effect and their interaction.</p> <p>In safety analyses all reported P-values are two sided. Significance was assessed with α set at 0.05. Statistically significant results are flagged by their degree (*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001).</p> <p><u>Analysis of Baseline Characteristics</u></p> <p>Descriptive statistics (mean, standard error, median, minimum and maximum) for age, height and weight at first study visit were calculated for each Concentrate group.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-------------|---------------|-------------|---|------|------|---|------|----|---|------|------|---|------|------|---|------|------|---|------|----|---|------|------|---|------|------|---|------|------|----|------|----|----|------|----|-----|------|----|----|------|----|
| <p>19. Demographic characteristics of the investigated population (gender, age, race etc.)</p> | <p>12.1.1 Summary of Demography</p> <table border="1" data-bbox="638 1052 1117 1769"> <thead> <tr> <th>Patient</th> <th>Year of birth</th> <th>Weight (kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>1968</td><td>79,7</td></tr> <tr><td>2</td><td>1980</td><td>75</td></tr> <tr><td>3</td><td>1985</td><td>48,5</td></tr> <tr><td>4</td><td>1981</td><td>55,5</td></tr> <tr><td>5</td><td>1984</td><td>58,8</td></tr> <tr><td>6</td><td>1986</td><td>58</td></tr> <tr><td>7</td><td>1986</td><td>61,7</td></tr> <tr><td>8</td><td>1983</td><td>45,5</td></tr> <tr><td>9</td><td>1988</td><td>36,5</td></tr> <tr><td>10</td><td>1964</td><td>85</td></tr> <tr><td>11</td><td>1973</td><td>73</td></tr> <tr><td>12*</td><td>1979</td><td>69</td></tr> <tr><td>13</td><td>1982</td><td>53</td></tr> </tbody> </table> <p>* Withdrawal of consent</p> | Patient | Year of birth | Weight (kg) | 1 | 1968 | 79,7 | 2 | 1980 | 75 | 3 | 1985 | 48,5 | 4 | 1981 | 55,5 | 5 | 1984 | 58,8 | 6 | 1986 | 58 | 7 | 1986 | 61,7 | 8 | 1983 | 45,5 | 9 | 1988 | 36,5 | 10 | 1964 | 85 | 11 | 1973 | 73 | 12* | 1979 | 69 | 13 | 1982 | 53 |
| Patient | Year of birth | Weight (kg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 1968 | 79,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 1980 | 75 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 1985 | 48,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 1981 | 55,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 1984 | 58,8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 1986 | 58 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 1986 | 61,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 1983 | 45,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 1988 | 36,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 1964 | 85 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | 1973 | 73 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12* | 1979 | 69 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | 1982 | 53 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>20. Results of efficacy</p> | <p>Follow-up period</p> <p>During this six-months period, the patients received a mean of 16,925 UI \pm 5927 of preparation A and 21,220 UI \pm 4761 of preparation B. The majority of the bleeding episodes were</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |



| | |
|-----------------------|--|
| | controlled with one infusion and all patients experienced excellent response to factor IX. |
| 21. Results on safety | No adverse events were observed with high purity FIX Aimafix DI. One patient experienced a mild bronchial asthma crisis during PCC infusion, treated with aerosol inhaler. No anti-FIX inhibitor was observed during the follow-up period. Thrombogenicity studies were carried out as part of the safety assessment. They showed that at 30 min post infusion, with product A (Uman Complex) there was an increase in prothrombin fragment F1+2 and TAT that was sustained at 6 hours, and only a marginal increase in TAT with product B (Aimafix), that disappears at 6 hours. Other parameters tested (D-Dimer, ATIII and Fibrinogen) did not show a significant change during the observation period. |
| 22. Conclusions | The study results show that both Kedrion S.p.A. plasma derived products containing factor IX, the high purity factor IX concentrate Aimafix DI, as well as the prothrombin complex concentrate Uman Complex DI evaluated in this study were well tolerated; there was no evidence of inhibitor development during the follow-up period with both products. The results of PK evaluation showed significant differences between the test products including the lower AUC, an increased clearance and diminished IR for the PCC concentrate. The FIX concentrate Aimafix DI demonstrates lower thrombogenic markers than Uman Complex DI. |

Applicant
(Marketing Authorization Holder)
KEDRION S.P.A.

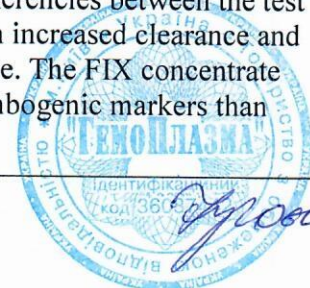


(signature)

Roberto Marcucci
Regulatory Affairs Manager

(name)

KEDRION S.p.A.
Barga - Loc. Al Conti
55057 CASTELVECCHIO PASCOLI (LU)



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) | УМАН КОМПЛЕКС 500 МО/20 мл |
| 2. Заявник | КЕДРІОН С.П.А. ЛОКАЛІТА АЙ КОНТІ, КАСТЕЛЬВЕККІО ПАСКОЛІ, 55051 БАРГА, ЛУККА (ЛУ), ІТАЛІЯ |
| 3. Виробник | КЕДРІОН С.П.А. ВІА ПРОВІНСІАЛЕ (лок. БОЛОГНАНА) - 55027 ГАЛЛІКАНО (ЛУ), ІТАЛІЯ |
| 4. Проведені дослідження: | <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Відома діюча речовина. |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Код випробування: SI02-0494 Назва клінічного випробування: Фармакокінетика, тромбогенність та безпека концентрату фактора ІХ подвійної вірусної інактивації порівняно з концентратом протромбінового комплексу людини |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза ІІІ |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 14 серпня 2000 р. - 23 жовтня 2000 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Венесуела |




| | |
|---|---|
| 9. Кількість досліджуваних | <p>запланована: 24 пацієнти з гемофілією В</p> <p>фактична: фактична кількість включених у випробування пацієнтів – 12 рандомізованих суб'єктів (співвідношення 1:1), які отримували Уман Комплекс після етапу отримання препарату Аімафікс та періоду відмивки тривалістю 14 днів (або прийом препаратів у зворотному порядку).</p> |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p>Цілі з огляду фармакокінетики</p> <ul style="list-style-type: none"> • Порівняння фармакокінетики концентрату фактора ІХ з плазми людини Аімафікс, компанії КЕДРІОН С.П.А. (далі – Аімафікс), та концентрату протромбінового комплексу з плазми людини Уман Комплекс, компанії КЕДРІОН С.П.А. (далі – Уман Комплекс), у пацієнтів з гемофілією В при внутрішньовенному введенні. <p>Цілі з огляду безпеки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка безпеки та переносимості препаратів Аімафікс та Уман Комплекс у пацієнтів з гемофілією В при внутрішньовенному введенні. • Оцінка тромботичної активності обох препаратів через 30 хвилин та 6 годин після інфузії. Для цього визначали будь-яке збільшення маркерів активації тромбіну – фрагментів протромбіну (F1+2) та комплексу тромбін-антитромбін (ТАТ). <p>Цілі з огляду ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка гемостатичної ефективності обох препаратів, що містять фактор коагуляції ІХ, для лікування гострих кровотеч. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | рандомізоване відкрите перехресне дослідження фази ІІІ |
| 12. Основні критерії включення | <p>Критерії включення</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. пацієнти з тяжкою формою гемофілії В, у яких рівень фактора F ІХ: С в плазмі становить менше 1 МО/100 мл; на наступному етапі дослідження також залучались пацієнти з помірною формою гемофілії В, у яких рівень фактора F ІХ: С в плазмі становив від 1 до 4 МО/100 мл, 2. пацієнти чоловічої статі віком від 12 років, 3. окрім захворювання на гемофілію В пацієнт повинен мати нормальний анамнез, задовільні результати медичного огляду та основні показники стану організму, 4. результати гематологічних досліджень, хімічного аналізу крові та сечі в рамках норми, в іншому випадку – на розсуд |



| | |
|--|--|
| | <p>відповідального дослідника (якщо на його думку такі відхилення не є клінічно значущими),</p> <p>5. негативні антитіла до F IX: C,</p> <p>6. пацієнти або їх батьки/законні опікуни надали письмову інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні та були присутні на кожному візиті, запланованому в рамках дослідження.</p> |
| <p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p> | <p>Досліджуваний препарат А</p> <p>Препарат Уман Комплекс, компанії КЕДРІОН С.П.А., що містить 500 МО фактора коагуляції IX, 500 МО фактора коагуляції II та 400 МО фактора коагуляції X у флаконі, відновленому у 20 мл розчинника. Вірусна інактивація сольвент-детергентним методом (TnBP 0,3%/Tween 80 1%) та нагріванням ліофілізату протягом 30 хв при температурі 100 °С.</p> <p>Препарат вводили внутрішньовенно у передпліччя пацієнта.</p> <p>Досліджуваний препарат В</p> <p>Препарат Аімафікс, компанії КЕДРІОН С.П.А., що містить 500 МО фактора коагуляції IX у флаконі для відновлення у 10 мл розчинника. Препарат виготовлений з концентрату протромбінового комплексу (КПК) методом афінної хроматографії на іммобілізованому гепарині. Методи вірусної інактивації такі ж як і для препарату А.</p> <p>Препарат вводили внутрішньовенно у передпліччя пацієнта.</p> |
| <p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p> | <p>Не застосовно. Препарати Уман Комплекс та Аімафікс використовували у якості досліджуваних лікарських засобів.</p> |
| <p>15. Супутня терапія</p> | <p>Не застосовно. У якості досліджуваних лікарських засобів використовували Уман Комплекс та Аімафікс, жодні інші препарати не застосовували у дослідженні.</p> |
| <p>16. Критерії оцінки ефективності</p> | <p>У другій фазі дослідження пацієнтам, залученим у дослідження з оцінки фармакокінетики, було запропоновано взяти участь у продовженні дослідження тривалістю 6 місяців, у якому пацієнтів лікували виключно концентратом, що був їм призначений в кінці першої фази дослідження для лікування гострих кровотеч.</p> |
| <p>17. Критерії оцінки безпеки</p> | <p>Другою метою дослідження було порівняння системної та місцевої гострої переносимості препаратів Аімафікс та Уман Комплекс після внутрішньовенного введення пацієнтам з гемофілією. Основні показники стану</p> |



| | <p>організму, такі як температура тіла, пульс, частота дихання та артеріальний тиск вимірювали до, під час та після інфузії. Разом з тим здійснювали клінічне спостереження за пацієнтами та реєстрували побічні реакції. У якості критерію безпеки в цьому дослідженні визначали маркери активації системи гемостазу.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-----------|----------------|-----------|---|------|------|---|------|----|---|------|------|---|------|------|---|------|------|
| <p>18. Статистичні методи</p> | <p>6.9.1 Статистичний план, описаний в протоколі Дані фармакокінетики розраховували відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства фахівців з тромбозу та гемостазу (ISTH) (Morfini 1991). Усі фармакокінетичні параметри були підсумовані із середнім значенням, стандартним відхиленням і 95 % довірчим інтервалом середнього значення для кожної комбінації часу з різним типом препарату. Аналіз даних проводили із застосуванням програми STATA 7.0® (Stata Corporation, 4905 Lakeway Drive - College Station, Texas 77845 USA). Парний 2-хвостовий t-тест Стьюдента використовували для порівняння середніх значень кожного фармакокінетичного параметра двох препаратів, щоб оцінити відмінності між препаратами А та В в частині їх потенційної тромбогенності. У перехресному аналізі для порівняння середніх значень концентрацій AUC препаратів А і В, а також для оцінки їх біоеквівалентності використовували модель ANOVA (тест Фішера). За допомогою цієї моделі оцінювали ефект періоду, лікувальний ефект та їх взаємодію. Усі отримані в аналізі безпеки Р-значення є двосторонніми. Значимість оцінювали за умови $\alpha = 0.05$. Статистично значимі результати позначені їх рівнем (*P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001).</p> <p><u>Аналіз базових характеристик</u></p> <p>Для кожної групи пацієнтів, які приймали концентрат, розраховували описові статистичні дані (середнє значення, стандартна похибка, медіана, мінімальне та максимальне значення) щодо віку, зросту та маси тіла під час першого візиту.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p> | <p>12.1.1 Резюме демографічних показників</p> <table border="1" data-bbox="630 1713 1117 2038"> <thead> <tr> <th>Пацієнт</th> <th>Рік народження</th> <th>Вага (кг)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1968</td> <td>79,7</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1980</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1985</td> <td>48,5</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>1981</td> <td>55,5</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>1984</td> <td>58,8</td> </tr> </tbody> </table>  | Пацієнт | Рік народження | Вага (кг) | 1 | 1968 | 79,7 | 2 | 1980 | 75 | 3 | 1985 | 48,5 | 4 | 1981 | 55,5 | 5 | 1984 | 58,8 |
| Пацієнт | Рік народження | Вага (кг) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 1968 | 79,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 1980 | 75 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 1985 | 48,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 1981 | 55,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 1984 | 58,8 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--|------|------|----|---|------|------|---|------|------|---|------|------|----|------|----|----|------|----|-----|------|----|----|------|----|
| | <table> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>1986</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>1986</td> <td>61,7</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>1983</td> <td>45,5</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>1988</td> <td>36,5</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>1964</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>1973</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>12*</td> <td>1979</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>13</td> <td>1982</td> <td>53</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Відкликання згоди</p> | 6 | 1986 | 58 | 7 | 1986 | 61,7 | 8 | 1983 | 45,5 | 9 | 1988 | 36,5 | 10 | 1964 | 85 | 11 | 1973 | 73 | 12* | 1979 | 69 | 13 | 1982 | 53 |
| 6 | 1986 | 58 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 1986 | 61,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 1983 | 45,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 1988 | 36,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 1964 | 85 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | 1973 | 73 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12* | 1979 | 69 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | 1982 | 53 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20. Результати ефективності | <p>Період спостереження</p> <p>Протягом цього шестимісячного періоду пацієнти отримали в середньому 16 925 МО ± 5 927 препарату А та 21 220 МО ± 4 761 препарату В. Більшість епізодів кровотеч лікували за допомогою однієї інфузії, і у всіх пацієнтів спостерігалась відмінна клінічна відповідь на фактор ІХ.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 21. Результати безпеки | <p>При лікуванні високоочищеним фактором коагуляції ІХ Аімафікс жодних побічних реакцій не спостерігалось. Зафіксовано один випадок легкого нападу бронхіальної астми під час інфузії КПК, який лікували за допомогою аерозольного інгалятора. Протягом періоду спостереження жодного випадку утворення інгібіторів фактора коагуляції ІХ не зафіксовано.</p> <p>Дослідження тромбогенності проводили у рамках оцінки безпеки. Ці дослідження продемонстрували підвищення протромбінового фрагмента F1+2 та комплексу тромбін-антитромбін (ТАТ) через 30 хвилин після інфузії препарату А (Уман Комплекс), яке зберігалось протягом 6 годин, і лише незначне підвищення рівня комплексу тромбін-антитромбін (ТАТ) після введення препарату В (Аімафікс), який зникав через 6 годин. Інші показники (Д-димер, антитромбін ІІІ та фібриноген) істотно не змінювалися протягом періоду спостереження.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22. Висновок (заключення) | <p>Результати дослідження продемонстрували добру переносимість обох препаратів з плазми крові компанії КЕДРІОН С.П.А., які містять фактор ІХ – високоочищений концентрат фактора ІХ Аімафікс та концентрат протромбінового комплексу Уман Комплекс; протягом періоду спостереження жодних випадків утворення інгібіторів не зареєстровано для обох препаратів. Результати фармакокінетичної оцінки продемонстрували істотні відмінності між досліджуваними препаратами, у тому числі нижче значення АUC, збільшення кліренсу та зменшення часу негайного вивільнення для концентрату протромбінового комплексу. У порівнянні з Уман</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|---|
| | Комплексом концентрат фактору ІХ Аімафікс продемонстрував більш низькі тромбогенні маркери. |
|--|---|

Заявник
(Власник реєстраційного
посвідчення)
КЕДРІОН С.П.А.

/підпис/

(підпис)

Роберто Маркуччі
Керівник з регуляторних питань

(ім'я, посада)

Представник Заявника
Директор ТОВ «ГемоПлазма»



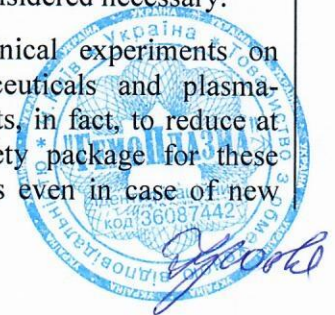
Юлія ФРОЛОВА

Annex 29

to the Procedure for conducting expert evaluation of registration materials of medicinal products applied for the state registration (registration renewal) as well as expert evaluation of materials on variations to registration materials during the validity of registration certificate (article 4 of section IV)

**REPORT
on preclinical studies**

| | |
|---|--|
| 1. Name of the medicinal product (number of Marketing Authorization, if applicable): | UMAN COMPLEX 500 IU/20 ml |
| 1) type of medicinal products under which the registration has been performed or is planned to be performed | Full registration dossier. Known active substance. |
| 2) studies executed | <p>yes <input checked="" type="checkbox"/> no if not, justify:</p> <p>Prothrombin complex concentrate factors have been used as substitution therapy in the treatment of congenital and acquired deficiencies for more than 40 years. Prothrombin complex concentrate factors (human coagulation Factor II, IX and X) are normal constituents of the human body. Their safety and efficacy in humans have been elucidated throughout a consolidated and wide clinical experience. In such conditions, animal experimentation is not considered relevant since it would not basically contribute to the safe and rational use of the product.</p> <p>In animals, single dose toxicity testing is of no relevance, since higher doses result in overloading. Repeated dose toxicity testing in animals is impracticable due to the interference of developing antibodies to the heterologous protein. Since clinical experience provides no indication of tumorigenic and mutagenic effects of human plasma prothrombin complex factors, experimental studies, particularly in heterologous species, are not considered necessary.</p> <p>The ICH guideline on preclinical experiments on biotechnology-derived pharmaceuticals and plasma-derived products clearly suggests, in fact, to reduce at minimum the non-clinical safety package for these classes of heterologous proteins even in case of new</p> |



development products (Please refer to Annex I: “ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals Step 5” EMA/CHMP/ICH/731268/1998, December 2011).

This is even more valid for UMAN COMPLEX which was first authorised in Italy on August 12th, 1976 and has been widely used in the clinical practice for a very long time. The very good safety and tolerability profile of the product in humans is therefore supported by clinical experience and relevant pharmacovigilance records.

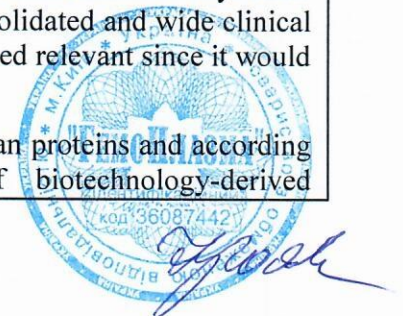
The most important safety issue of human prothrombin complex concentrates, being a blood-derived product is related to viral contamination. This aspect is managed through selection and control of the blood donors, testing of each donation, of plasma pools and of finished product and through specific steps during the manufacturing process, according to the state-of-the-art knowledge and procedures. The viral inactivation/removal process is carried out according to the pertinent notes for guidance through a series of steps including the solvent/detergent viral inactivation process. The potential toxicity of two contaminants of UMAN COMPLEX, derived from the solvent-detergent treatment, TnBP and Tween 80 (Polysorbate 80), has been analyzed. No potential toxicological alerts emerged for the two substances for the dosages and the treatment schedules proposed during the therapeutic use of UMAN COMPLEX.

Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of human prothrombin complex are well known. The active substance of the medicinal product (human prothrombin complex) has been in well-established medicinal use with recognized efficacy and an acceptable level of safety. As human prothrombin complex is a widely used, well-known active substance, no further studies are required, and the applicant provides none. Overview based on literature review is, thus, appropriate.

2. Pharmacology:

Prothrombin complex concentrate factors have been used as substitution therapy in the treatment of congenital and acquired deficiencies for more than 40 years. Prothrombin complex concentrate factors (human coagulation Factor II, IX and X) are normal constituents of the human body. Their safety and efficacy in humans have been elucidated throughout a consolidated and wide clinical experience. In such conditions, animal experimentation is not considered relevant since it would not basically contribute to the safe and rational use of the product.

Moreover, UMAN COMPLEX is constituted of plasma-derived human proteins and according to ICH guideline S6(R1) “Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived



pharmaceuticals” it is not pertinent to proceed to extensive pharmacological studies in animal models due to induction of, and interference with antibodies [ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals, 2011].

| | |
|---------------------------------|----|
| 1) primary pharmacodynamics | NA |
| 2) secondary pharmacodynamics | NA |
| 3) pharmacology of safety | NA |
| 4) pharmacodynamic interactions | NA |

3. Pharmacokinetics:

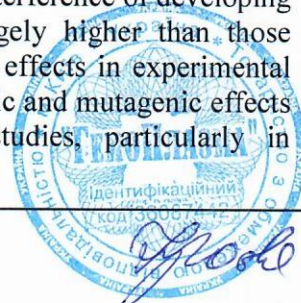
Being UMAN COMPLEX concentrates of human proteins for intravenous administration, animal pharmacokinetics is not relevant. Clinical pharmacokinetics of UMAN COMPLEX was studied in a clinical trial and data are reported and discussed in the clinical report.

Pharmacokinetic studies in non-relevant species may be misleading and are discouraged. Many biotechnology-derived pharmaceuticals intended for human are immunogenic in animals. Therefore, the induction of antibody formation effects on pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and is predictive compromised interpretation of the data from the study [ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals, 2011].

| | |
|---|----|
| 1) analytical methods and reports on their validation | NA |
| 2) absorption | NA |
| 3) distribution | NA |
| 4) metabolism | NA |
| 5) excretion | NA |
| 6) pharmacokinetic interactions (preclinical) | NA |
| 7) other pharmacokinetic studies | NA |

4. Toxicology:

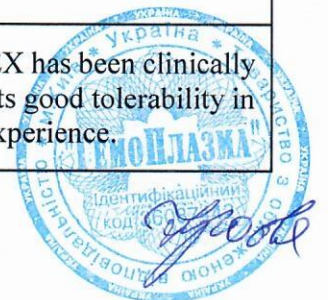
Prothrombin complex concentrate factors are physiological constituents of the human body. In animals, single dose toxicity testing is of no relevance, since higher doses result in overloading. Repeated dose toxicity testing in animals is impracticable due to the interference of developing antibodies to the heterologous protein. Even doses which are largely higher than those recommended in man per kg of body weight do not show any toxic effects in experimental animals. Since clinical experience provides no indication of tumorigenic and mutagenic effects of human plasma prothrombin complex factors, experimental studies, particularly in heterologous species, are not considered necessary.



UMAN COMPLEX has been clinically used for more than 40 years. Its good tolerability in humans is therefore supported by clinical experience.

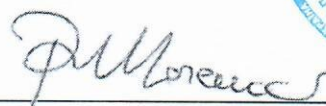
For these reasons no nonclinical toxicity studies referring to the active substance are necessary. It must be considered that in these conditions clinical data are the primary determinant for safety evaluation.

| | |
|--|---|
| 1) single dose toxicity | NA |
| 2) repeated dose toxicity | NA |
| 3) genotoxicity: in vitro | NA |
| in vivo (including additional evaluation on toxicokinetics) | NA |
| 4) carcinogenicity: | NA |
| long-term studies | NA |
| short-term studies or medium-term studies | NA |
| additional studies | NA |
| 5) reproductive toxicity and toxic postnatal development exposure: | NA |
| effects on fertility and early embryonic development | NA |
| embryotoxicity | NA |
| prenatal and postnatal toxicity | NA |
| studies in which the medicinal product is administered to the breed (immature animals) and/or the long-term effect is evaluated | NA |
| 6) local tolerance | NA |
| 7) additional toxicity studies: | NA |
| immunogenicity (development of antibodies) | Not performed: UMAN COMPLEX has been clinically used for more than 40 years, and its good tolerability in humans is supported by clinical experience. |



| | |
|-------------------------------------|---|
| immune toxicity | Not performed: UMAN COMPLEX has been clinically used for more than 40 years, and its good tolerability in humans is supported by clinical experience |
| evaluation of mechanisms of action | Not Applicable: physiological constituents of the human body. |
| drug dependence | NA |
| toxicity of metabolites | Not performed: UMAN COMPLEX has been clinically used for more than 40 years, and its good tolerability in humans is supported by clinical experience. |
| toxicity of impurities | <p>The viral inactivation/removal process is carried out according to the pertinent notes for guidance through a series of steps including the solvent/detergent viral inactivation process. The solvent/detergent system applied is constituted by Tri-n-butyl-phosphate (TnBP)/Tween 80 (Polysorbate 80).</p> <p>These two components are present in the finished product with the limits of [REDACTED] respectively.</p> <p>The toxicological potential of these two contaminants was evaluated by comprehensive bibliographic research and discussion (See Module 2.4). No potential toxicological alerts emerged for the two substances for the dosages and the treatment schedules proposed during the therapeutic use of UMAN COMPLEX.</p> |
| other | NA |
| 5. Conclusions of preclinical study | <p>UMAN COMPLEX is natural human plasma-derived product used in therapy for more than 40 years. Its safety and efficacy have been elucidated in humans in a consolidated clinical experience. In such conditions animal experimentation is not considered relevant since it would not basically contribute to the safe and rational use of the product.</p> |

Applicant
(Marketing Authorization Holder)
KEDRION S.P.A.

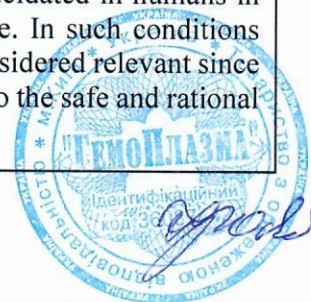


(signature)

Roberto Marcucci
Regulatory Affairs Manager

(name)

KEDRION S.p.A.
Barga - Loc. Ai Coni
55051 OSTERVIECCHIO PASCOLE (LU)



Додаток 29

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

**ЗВІТ
про доклінічні дослідження**

| | |
|--|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення): | УМАН КОМПЛЕКС 500МО/20 мл |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Відома діюча речовина. |
| 2) проведені дослідження | <p><input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати:</p> <p>Концентрат факторів протромбінового комплексу понад 40 років застосовують у медичній практиці для замісної терапії при лікуванні вродженої та набутої недостатності факторів коагуляції. Концентрат факторів протромбінового комплексу (фактори II, IX та X) є природніми складовими організму людини. Його безпека та ефективність для людини були доведені консолідованим та широким клінічним досвідом застосування у людей. За таких обставин дослідження у тварин не вважаються доцільними, оскільки отримані результати не розширяють дані щодо безпечного та раціонального застосування лікарського засобу, які підтверджені клінічним досвідом застосування.</p> <p>Дослідження токсичності разової дози у тварин не є доцільними, оскільки високі дози спричиняють гіперволемію. Дослідження токсичності при повторних (багаторазових) введеннях у тварин не є можливими через інтерференцію антитіл, що утворюються до гетерологічного білка. Оскільки за результатами клінічного досвіду застосування факторів протромбінового комплексу людини не підтверджена їхня канцерогенна та мутагенна дії, проведення експериментальних досліджень, зокрема за участю гетерологічних видів, не вважається необхідним.</p> <p>Настанова Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людей (ICH) щодо доклінічних досліджень</p> |

біотехнологічних препаратів та лікарських засобів, отриманих з плазми крові людини, рекомендує звести до мінімуму кількість доклінічних досліджень з безпеки для цих класів гетерологічних білків навіть для нових лікарських засобів (див. Додаток І: «Настанова ІСН S6 (R1) – доклінічна оцінка безпеки біотехнологічних лікарських засобів, етап 5» ЕМА/СНМР/ІСН/731268/1998, грудень 2011).

Це більшою мірою актуально і для лікарського засобу УМАН КОМПЛЕКС, що був вперше зареєстрований в Італії 12 серпня 1976 року та широко застосовується в клінічній практиці протягом тривалого часу. Тобто дуже добрий профіль безпеки та переносимості цього лікарського засобу у людей підтверджено його клінічним досвідом та відповідними даними з фармаконагляду.

Найважливіше питання безпеки концентратів протромбінового комплексу людини, отриманого з плазми крові людини, стосується вірусної безпеки. Це питання вирішується завдяки відбору та контролю донорів крові, скринінгу (тестуванню) кожної порції донорської плазми, пулів плазми та готового лікарського засобу та застосуванню сучасних та ефективних заходів та процедур під час процесу виробництва лікарського засобу. Процес інактивації/видалення вірусів здійснюється згідно діючих керівництв в декілька етапів, що включають, серед інших, сольвент-детергентний метод інактивації вірусів. У зв'язку з цим, було проведено оцінку токсикологічного потенціалу двох домішок лікарського засобу УМАН КОМПЛЕКС, отриманих внаслідок сольвент/ детергентного методу інактивації із застосуванням три-п-бутилфосфату (ТпВР) і Твіну 80 (Полісорбату 80). Жодних потенційних токсикологічних ризиків, пов'язаних з цими двома домішками, при застосуванні лікарського засобу УМАН КОМПЛЕКС у дозуванні та режимі, передбаченими терапевтичним застосуванням, не виявлено.

Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості протромбінового комплексу людини є добре відомими. Діюча речовина лікарського засобу (протромбіновий комплекс людини) застосовується в клінічній практиці як така, ефективність якої є визнаною та рівень безпеки якої є прийнятним. Оскільки протромбіновий комплекс людини є широко застосовною в клінічній практиці, добре відомою діючою речовиною, жодні подальші дослідження не вимагаються. * Тому звіт, що ґрунтується на бібліографічному аналізі, є доречним.

2. Фармакологія:

Концентрат факторів протромбінового комплексу понад 40 років застосовують у медичній практиці для замісної терапії при лікуванні вродженої та набутої недостатності факторів коагуляції. Концентрат факторів протромбінового комплексу (фактори II, IX та X) є природніми складовими організму людини. Його безпека та ефективність для людини були доведені консолідованим та широким клінічним досвідом застосування у людей. За таких обставин дослідження у тварин не вважаються доцільними, оскільки отримані результати не розширяють дані щодо безпечного та раціонального застосування лікарського засобу, які підтверджені клінічним досвідом застосування.

Більш того, оскільки УМАН КОМПЛЕКС складається з білків плазми крові людини, відповідно до настанови ICH S6(R1) «Доклінічна оцінка безпеки біотехнологічних лікарських засобів», проведення обширних фармакологічних досліджень у тварин не доцільне через індукцію антитіл та інтерференцію з антитілами (настанова ICH S6(R1) – доклінічна оцінка безпеки біотехнологічних лікарських засобів, 2011).

| | |
|-------------------------------|---------------|
| 1) первинна фармакодинаміка | Не застосовно |
| 2) вторинна фармакодинаміка | Не застосовно |
| 3) фармакологія безпеки | Не застосовно |
| 4) фармакодинамічні взаємодії | Не застосовно |

3. Фармакокінетика:

Оскільки УМАН КОМПЛЕКС є концентратом білків людини для внутрішньовенного введення, дослідження фармакокінетики у тварин не доцільні. Клінічну фармакокінетику лікарського засобу УМАН КОМПЛЕКС досліджували у клінічному випробуванні, дані щодо якого приведені та оцінені у звіті про клінічне випробування.

Результати фармакокінетичних досліджень у нерелевантних видів можуть бути хибними і не рекомендуються. Багато лікарських засобів біотехнологічного походження для застосування людям є імуногенними для тварин. Тобто індукція утворення антитіл впливає на фармакокінетичні/фармакодинамічні параметри та не є прогностично цінною при інтерпретації даних дослідження (настанова ICH S6(R1) – доклінічна оцінка безпеки біотехнологічних лікарських засобів, 2011).

| | |
|---|---------------|
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації | Не застосовно |
| 2) всмоктування | Не застосовно |
| 3) розподіл | Не застосовно |
| 4) метаболізм | Не застосовно |
| 5) виведення | Не застосовно |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні) | Не застосовно |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження | Не застосовно |

4. Токсикологія:

Концентрат факторів протромбінового комплексу є фізіологічною складовою організму людини. Дослідження токсичності при одноразовому введенні у тварин не є значущими, оскільки високі дози спричиняють гіперволемію. Дослідження токсичності при повторних (багаторазових) введеннях у тварин не є можливими через інтерференцію антитіл, що утворюються до гетерологічного білка. Навіть дози, що значно перевищують рекомендовані для людини на 1 кг маси тіла, не демонструють будь-якої токсичної дії у піддослідних тварин. Оскільки за результатами клінічного досвіду застосування факторів протромбінового комплексу людини не підтверджена їхня канцерогенна та мутагенна дії,

проведення експериментальних досліджень, зокрема за участю гетерологічних видів, не вважається необхідним.

УМАН КОМПЛЕКС понад 40 років застосовується у клінічній практиці і його добра переносимість у людей підтверджена клінічним досвідом застосування.

З цих причин доклінічні дослідження токсичності діючої речовини не є необхідними. За таких обставин (підтверджений клінічний досвід застосування лікарського засобу) клінічні дані є основним визначальним фактором для оцінки безпеки.

| | |
|---|--|
| 1) токсичність у разі одноразового введення | Не застосовно |
| 2) токсичність у разі повторних введень | Не застосовно |
| 3) генотоксичність: in vitro | Не застосовно |
| in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) | Не застосовно |
| 4) канцерогенність: довгострокові дослідження | Не застосовно |
| короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості | Не застосовно |
| додаткові дослідження | Не застосовно |
| 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: | Не застосовно |
| вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток | Не застосовно |
| ембріотоксичність | Не застосовно |
| пренатальна і постнатальна токсичність | Не застосовно |
| дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія | Не застосовно |
| б) місцева переносимість | Не застосовно |
| 7) додаткові дослідження токсичності: | Не застосовно |
| антигенність (утворення антитіл) | Не досліджувалася: УМАН КОМПЛЕКС понад 40 років застосовується у клінічній практиці і його добра переносимість у людей підтверджена клінічним досвідом застосування. |
| імунотоксичність | Не досліджувалася: УМАН КОМПЛЕКС понад 40 років застосовується у клінічній практиці і його добра переносимість у людей підтверджена клінічним досвідом застосування. |
| дослідження механізмів дії | Не застосовно: природня складова організму людини. |
| лікарська залежність | Не застосовно |



| | |
|--|---|
| токсичність метаболітів | Не досліджувалася: УМАН КОМПЛЕКС понад 40 років застосовується у клінічній практиці і його добра переносимість у людей підтверджена клінічним досвідом застосування. |
| токсичність домішок | <p>Процес інактивації/видалення вірусів здійснюється згідно діючих керівництв в декілька етапів, що включають, серед інших, сольвент-детергентний метод інактивації вірусів. Сольвент-детергентний метод інактивації вірусів включає застосування три-п-бутилфосфату (ТпВР) і Твіну 80 (Полісорбату 80).</p> <p>Ці два компоненти присутні у готовому лікарському засобі в допустимих залишкових кількостях, що не перевищують [REDACTED] відповідно.</p> <p>Оцінку токсикологічного потенціалу цих двох домішок проведено за допомогою комплексного бібліографічного аналізу (Модуль 2.4). Жодних потенційних токсикологічних ризиків для цих двох домішок при застосуванні лікарського засобу УМАН КОМПЛЕКС у дозуванні та режимі, передбачених терапевтичним застосуванням, не виявлено.</p> |
| інше | Не застосовно |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення | УМАН КОМПЛЕКС є продуктом природного походження (з плазми крові людини), який понад 40 років застосовується у медичній практиці. Його безпека та ефективність були доведені клінічним досвідом застосування у людей. За таких обставин дослідження у тварин не вважаються доцільними, оскільки отримані результати не розширяють дані щодо безпечного та раціонального застосування лікарського засобу, які підтверджені клінічним досвідом його застосування. |

Заявник
(власник реєстраційного
посвідчення)
КЕДРІОН С.П.А.

/підпис/

(підпис)

Роберто Маркуччі,
Керівник з регуляторних питань
(ім'я, посада)



Представник Заявника
Директор ТОВ «ГемоПлазма»

Юлія ФРОЛОВА