

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): | ІМУНОРО |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Медичний імунобіологічний препарат. Відома діюча речовина. |
| 2) проведені дослідження | <p><input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати:</p> <p>ІМУНОРО являє собою анти-D імуноглобулін людини (IgG), отриманий з плазми відібраних і імунізованих здорових донорів, що мають антитіла до D-антигену еритроцитів; тому він містить специфічні антитіла (IgG) до D резус(Rh)-антигену еритроцитів людини. Анти-D імуноглобулін людини є природнім лікарським засобом, який близько 40 років застосовують у медичній практиці з метою пасивної імунопрофілактики. Його безпека та ефективність були доведені клінічним досвідом застосування у людей. Дослідження токсичності при одноразовому введенні у тварин не є доцільними, оскільки високі дози спричиняють гіперволемію. Дослідження токсичності при повторних (багаторазових) введеннях та дослідження ембріональної/фетальної токсичності не є можливими через індукцію антитіл та синтез антитіл. Оскільки за результатами клінічного досвіду застосування імуноглобуліну не підтверджена його канцерогенна та мутагенна дії, проведення експериментальних досліджень, зокрема, за участю гетерологічних видів, не вважається необхідним. Настанова Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людей (ICH) щодо доклінічних досліджень 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</p> |



для нових лікарських засобів (див. Додаток I: «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 ІМУНОРО, що був вперше зареєстрований в Італії у листопаді 1982 р. 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 анти-D імуноглобуліну 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 ІМУНОРО, отриманих внаслідок сольвент/детергентного методу інактивації вірусів із застосуванням три-п-бутилфосфату (ТпВР) і натрію холату. Жодних потенційних токсикологічних ризиків, пов'язаних з цими двома домішками, при застосуванні лікарського засобу ІМУНОРО у дозуванні та режимі, передбаченими терапевтичним застосуванням, не виявлено.

Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості анти-D імуноглобуліну людини є добре відомими. Діюча речовина лікарського засобу (анти-D імуноглобулін людини) застосовується в клінічній практиці як така, ефективність якої є визнаною та рівень безпеки якої є прийнятним. Оскільки анти-D імуноглобулін 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:

Анти-D імуноглобулін людини представляє собою продукт природного походження, який близько 40 років застосовують у медичній практиці з метою пасивної імунопрофілактики. 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 застосування.

Більш того, оскільки ІМУНОРО 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 |
| <p>3. Фармакокінетика:</p> <p>Оскільки ІМУНОРО є білком людини, дослідження фармакокінетики у тварин не доцільні. Клінічну фармакокінетику лікарського засобу ІМУНОРО 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).</p> | |
| 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 |
| <p>4. Токсикологія:</p> <p>Анти-Д імуноглобулін людини є фізіологічною складовою організму людини. Дослідження токсичності у тварин не проводилися.</p> <p>Цей лікарський засіб застосовується у період вагітності. Відсутні дані щодо його шкідливого впливу на перебіг вагітності, плід та новонародженого (категорія А).</p> <p>Дослідження токсичності при одноразовому введенні у тварин не є значущими, оскільки високі дози спричиняють гіперволемію. Дослідження токсичності при повторних (багаторазових) введеннях та дослідження ембріональної/фетальної токсичності не є можливими через індукцію антитіл та інтерференцію з антитілами. Вплив лікарського засобу на імунну систему новонародженого не досліджувався.</p> <p>Оскільки за результатами клінічного досвіду застосування імуноглобулів не підтверджена їхня канцерогенна дія, проведення експериментальних досліджень, зокрема, за участю гетерологічних видів, не вважається необхідним. Стосовно генотоксичності, оскільки діюча речовина лікарського засобу є білком людини, стандартні тести з генотоксичності не є застосовними.</p> <p>ІМУНОРО близько 40 років застосовується у клінічній практиці і його добра переносимість у людей підтверджена клінічним досвідом застосування.</p> <p>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.</p> | |



| | |
|---|---|
| 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 застосовно |
| імунотоксичність | Не застосовно |
| дослідження механізмів дії | Не застосовно |
| лікарська залежність | Не застосовно |
| токсичність метаболітів | Не застосовно |
| 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 (TnBP) і натрію холату. Експериментальні дані щодо застосовуваних під час виробництва лікарського засобу процедур інактивації/видалення вірусів включені до модулю 3 та узагальнені у розділі 2.3 Загальне резюме з якості. Ці два компоненти присутні у готовому лікарському засобі в допустимих залишкових кількостях, що не перевищують [REDACTED].</p> <p>Оцінку токсикологічного потенціалу цих двох домішок проведено за допомогою комплексного бібліографічного аналізу. Жодних потенційних</p> |



| | |
|--|--|
| | токсикологічних ризиків для цих двох домішок при застосуванні анти-D імуноглобуліну людини компанії КЕДРІОН у дозуванні та режимі, передбачених терапевтичним застосуванням, не виявлено. |
| інше | Не застосовно |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення | Анти-D імуноглобулін представляє собою продукт природного походження, який близько 40 років застосовується у медичній практиці для пасивної імунопрофілактики. 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)



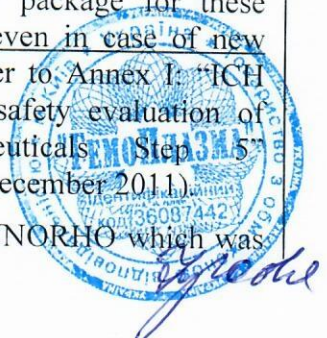
Представник Заявника
Директор ТОВ «ГемоПлазма»

Юлія ФРОЛОВА

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 medicinal product (number of Marketing Authorization, if applicable): | IMMUNORHO |
| 1) type of medicinal product under which the registration has been performed or is planned to be performed | Full registration dossier. Medicinal immunobiological product. Known active substance. |
| 2) studies executed | <p>yes <input checked="" type="checkbox"/> no if not, justify:</p> <p>IMMUNORHO is a human anti-D immunoglobulin (IgG) obtained from plasma from selected and immunized healthy donors having antibodies against erythrocyte D-antigen; it therefore contains specific antibodies (IgG) against the D (Rh) antigen of human erythrocytes.</p> <p>Anti-D immunoglobulins are natural products used in therapy for about 40 years as passive immuno prophylaxis. Their safety and efficacy have been elucidated in humans in a consolidated and wide clinical experience. Single dose toxicity testing in animals is of no relevance since high doses result in overloading. Repeated dose toxicity and embryo-foetal toxicity studies are not practicable due to induction of, and interference with antibodies. Since clinical experience provides no hint for tumorigenic and mutagenic effects of immunoglobulin, 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 <u>even in case of new development products</u> (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).</p> <p>This is even more valid for IMMUNORHO which was</p> |



first authorised in Italy on November, 1982 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 anti-D immunoglobulins, 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 IMMUNORHO, derived from the solvent-detergent treatment, TnBP and Sodium Cholate, 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 IMMUNORHO.

Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of human anti-D immunoglobulin are well known. The active substance of the medicinal product (human anti-D immunoglobulin) has been in well-established medicinal use with recognized efficacy and an acceptable level of safety. As human anti-D immunoglobulin 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:
Anti-D immunoglobulins are natural products used in therapy for about 40 years as passive immunoprophylaxis. Their 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. Moreover, IMMUNORHO 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 IMMUNORHO a human protein, animal pharmacokinetics is not relevant. Clinical



pharmacokinetics of IMMUNORHO 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:

Anti-D immunoglobulins are normal constituents of the human body. No animal toxicological testing has been carried out.

This medicinal product is used during pregnancy. No harmful effects are known with respect to the course of pregnancy, the foetus and the neonate (category A).

In animals, single dose toxicity testing is of no relevance since higher doses result in overloading. Repeated dose toxicity testing and embryo-foetal toxicity studies are impracticable due to induction of, and interference with antibodies. Effects of the product on the immune system of the newborn have not been studied.

Since clinical experience provides no hint for tumorigenic effects of immunoglobulins, experimental studies, particularly in heterologous species, are not considered necessary. Concerning genotoxicity, being the active substance a human protein, genotoxicity standard tests are not considered applicable.

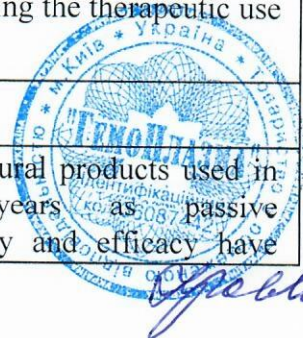
IMMUNORHO has been clinically used for about 40 years, and its good tolerability in humans is supported by clinical experience.

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 supportive toxicokinetics evaluations) | NA |
| 4) carcinogenicity: | NA |



| | |
|--|---|
| long-term studies | NA |
| short- or medium-term studies | NA |
| additional studies | NA |
| 5) reproductive and developmental toxicity: | NA |
| fertility and early embryonic development | NA |
| embryotoxicity | NA |
| prenatal and postnatal toxicity | NA |
| studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated | NA |
| 6) local intolerance | NA |
| 7) additional toxicity studies: | NA |
| antigenicity (development of antibodies) | NA |
| immuno-toxicity | NA |
| mechanistic studies | NA |
| dependence | NA |
| toxicity of metabolites | NA |
| 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 treatment utilises Tri-n-butyl-phosphate (TnBP) and Sodium Cholate. Experimental data about viral removal/inactivation procedures used in the manufacturing process are included in module 3 and are summarized in the Quality Overall summary (module 2.3).</p> <p>These two components are still present in the finished product with the limits [REDACTED]</p> <p>The toxicological potential of these two contaminants was evaluated by comprehensive bibliographic research and discussion. No potential toxicological alerts emerged for the two substances for the dosages and the treatment schedules proposed during the therapeutic use of Kedrion Anti-D IgG.</p> |
| other | NA |
| 5. Conclusions on preclinical study | <p>Anti-D immunoglobulins are natural products used in therapy for about 40 years as passive immunoprophylaxis. Their safety and efficacy have</p> |



| | |
|--|---|
| | been elucidated in humans in a consolidated clinical experience. In such conditions animal studies are not considered relevant since it would not basically contribute to the safe and rational use of the product. |
|--|---|

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

Roberto Marcucci

(signature)

Roberto Marcucci
Regulatory Affairs Manager
(name)



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 KB038bis

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ІМУНОРО |
| 2. Заявник | КЕДРІОН С.П.А. ЛОКАЛІТА АЙ КОНТІ, КАСТЕЛЬВЕККІО ПАСКОЛІ, 55051 БАРГА, ЛУККА (ЛУ), ІТАЛІЯ |
| 3. Виробник | КЕДРІОН С.П.А. С.С.7 БІС КМ. 19,5 – 80029 САНТ'АНТІМО (НА), 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). Медичний імунобіологічний препарат. Відома діюча речовина. |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування | Дослідження фармакокінетики анти-D імуноглобуліну людини для внутрішньом'язового введення компанії КЕДРІОН. Відкрите, неконтрольоване, нерандомізоване дослідження I фази за участю Rh(D)-негативних здорових добровольців. Код випробування: KB038bis (Номер випробування у базі даних EUDRACT: 2006-001167-36) Версія протоколу випробування: 24 лютого 2006 |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза I |
| 7. Період проведення клінічного випробування | 24 травня 2006 р. – 10 липня 2006 р. |



| | |
|---|--|
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Італія |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: 15 фактична: 15 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p>Дослідження фармакокінетичних параметрів анти-D імуноглобуліну людини компанії КЕДРІОН (ІМУНОРО) після однократного внутрішньом'язового введення дози, відповідно до вимог СРМР/ЕМЕА згідно керівництва СРМР/ВРWG/575/99.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Дослідження миттєвої та відстроченої місцевої переносимості після однократного внутрішньом'язового введення лікарського засобу ІМУНОРО. 2. Оцінка побічних явищ, що виявляються у короткі та середні строки після внутрішньом'язового введення дози ІМУНОРО. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Нерандомізоване, неконтрольоване, відкрите дослідження I фази з однократним введенням дози |
| 12. Основні критерії включення | <ul style="list-style-type: none"> - Здорові добровольці - Rh(D)-негативні суб'єкти - Стать: чоловіча або жіноча - Вік від 18 до 55 років - Негативний результат аналізу крові на наявність ВІЛ та вірусів гепатитів А, В та С - Інформована згода |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | ІМУНОРО – антирезусний (D) імуноглобулін людини, порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій для внутрішньом'язового введення |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Не застосовно. Це нерандомізоване неконтрольоване дослідження |
| 15. Супутня терапія | Під час проведення дослідження не передбачена жодна супутня терапія. Суб'єктам, залученим у дослідження, може бути призначена виключно терапія для лікування гострих захворювань, яка не впливатиме на фармакокінетичні вимірювання; терапія імуноглобуліном або будь-якими іншими похідними плазми виключається. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Фармакокінетичні параметри: AUC (0-t), AUC (0-∞), AUMC (0-∞), C _{max} , C _{min} , T _{max} , MRT, t _{1/2} (α та β), MRT, T _{max} , Cl, Vd |



| | |
|---|--|
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>А) Об'єктивні ознаки місцевої переносимості у місці ін'єкції</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ почервоніння ➤ набряк ➤ температура шкіри <p>Б) Суб'єктивні ознаки місцевої переносимості у місці ін'єкції</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ болісні відчуття ➤ чутливість <p>В) Загальна клінічна переносимість Життєво важливі показники.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Артеріальний кров'яний тиск ➤ Пульс ➤ Температура тіла <p>Г) Щоденне звітування про побічні явища</p> |
| 18. Статистичні методи | Описовий, некомпартментальний аналіз (середнє значення, стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (CV), медіана). |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | <p>У дослідження було включено 15 здорових добровольців: 10 осіб жіночої статі і 5 осіб чоловічої статі.</p> <p>14 суб'єктів були європеїдної раси та 1 суб'єкт – азійської, середній вік яких становив 36,3 роки.</p> |
| 20. Результати ефективності | <p>Результати дослідження фармакокінетики</p> <p>Середнє значення кінцевого періоду напіввиведення (t/2 E) анти-D імуноглобуліну (IgG) ІМУНОРО, що спостерігалось у цьому дослідженні, склало приблизно 22 дні, а період напіввиведення становив від 8 до 50 днів.</p> <p>Середнє значення часу перебування становило 31 день (33 дні у суб'єктів дослідження жіночої статі). З огляду на те, що тривалість спостереження складала 28 днів, не можна виключати, що величина середнього часу перебування може бути заниженою.</p> <p>Середній кліренс (CLobs) становив 17,1 мл/год, а об'єм розподілу (Vdobs) – 13,5 л. Також відмічена значна внутрішньосуб'єктна варіабельність цих параметрів (CLobs, CV = 45,1%; Vdobs, CV = 64,8%).</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>Повідомлялося про чотири несерйозні побічні явища, які малоймовірно були пов'язані із застосуванням лікарського засобу.</p> <p>Суттєвих змін у життєво важливих показниках (кров'яний тиск, пульс та температура тіла) не зафіксовано.</p> |



| | |
|---------------------------|--|
| | За результатами рутинних лабораторних аналізів, що виконувалися для моніторингу безпеки, виявлено лише незначну анемію внаслідок відбору крові. |
| 22. Висновок (заключення) | Фармакокінетика лікарського засобу ІМУНОРО подібна до фармакокінетики інших анти-D імуноглобулінів, що вводяться внутрішньом'язово та у подібних концентраціях. Подібно до інших лікарських засобів відмічається значна внутрішньосуб'єктна варіабельність, яка частково може бути пояснена різницею у масі та віці особи, у швидкості абсорбції, розподілу та виведення (елімінації) анти-D імуноглобуліну. Внутрішньом'язове введення лікарського засобу ІМУНОРО не призводить до значних змін життєво важливих показників та гематологічних або біохімічних параметрів, а також не спричиняє запальні реакції у місці введення. |

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

KEDRION S.P.A.

/підпис/

(підпис)

Роберто Маркуччі

Керівник з регуляторних питань

(ім'я, посада)

Представник Заявника
Директор
ТОВ «ГемоПлазма»



Юлія ФРОЛОВА

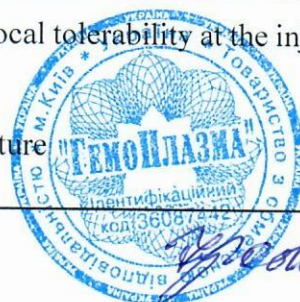
Annex 30
to the Procedure for conducting expert
evaluation of registration materials of
medicinal products applied for the state
registration (registration renewal) as well as
expert evaluation of materials on variations
to registration materials during the validity of
registration certificate
(article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

**REPORT
on clinical study KB038bis**

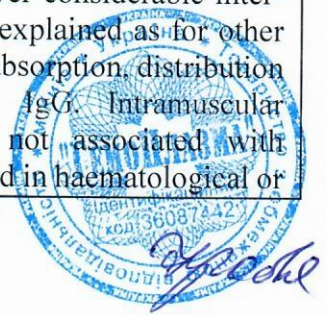
| | |
|--|--|
| 1. Name of the medicinal product (number of Marketing Authorization, if applicable) | IMMUNORHO |
| 2. Applicant | KEDRION S.P.A. LOCALITA AI CONTI, CASTELVECCHIO PASCOLI, 55051 BARGA, LUCCA (LU), ITALY |
| 3. Manufacturer | KEDRION S.P.A. S.S.7 BIS KM. 19,5 – 80029 SANT'ANTIMO (NA), 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. Medicinal immunobiological product. Known active substance. |
| 5. Complete name of the clinical study, coded number of clinical study | Evaluation of pharmacokinetics of Kedrion intramuscular anti (D) immunoglobulin. An open label, non controlled, non randomized, phase I study on Rh(D) negative healthy volunteers. Study Code: KB038bis (EUDRACT NUMBER: 2006- 001167-36 Study Protocol Version: 24 February 2006 |
| 6. Phase of clinical study | Phase I |
| 7. Period of clinical study | from 24 May 2006 to 10 July 2006 |
| 8. The countries where clinical study has been performed | Italy |



| | |
|---|---|
| 9. The number of subjects | planned: 15 actual: 15 |
| 10. Purpose and secondary objectives of the clinical study | <p>To evaluate the pharmacokinetic parameters of Kedrion human anti-D immunoglobulin preparation IMMUNORHO following a single i.m. injection, in compliance with the information requested by the CPMP/EMEA note for guidance CPMP/BPWG/575/99.</p> <p>Secondary objectives:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. To evaluate the immediate and delayed local tolerability following single intramuscular injection of IMMUNORHO. 2. To evaluate short, medium term adverse event reporting after single i.m. injection of IMMUNORHO. |
| 11. Design of clinical study | Non randomized, non controlled, open-label study with single dose administration |
| 12. Basic inclusion criteria | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Healthy volunteers <input type="checkbox"/> Rh(D) negative subjects <input type="checkbox"/> Sex: male or female <input type="checkbox"/> Age 18 to 55 years. <input type="checkbox"/> Negative to blood testing for HIV, HAV, HCV and HBV <input type="checkbox"/> Informed consent. |
| 13. The investigated medicinal product, method of administration, strength | IMMUNORHO: human anti Rho (D) immunoglobulin, powder and solvent for solution for injection for intramuscular use |
| 14. Reference medicinal product, dosage, method of administration, strength | NA – this is a non-randomized non controlled study |
| 15. Concomitant therapy | No concomitant therapy were allowed during the study. To subjects may be prescribed only therapy needed to treat acute disease not affecting the pharmacokinetic measurements, in particular are excluded therapies with immunoglobulin or any other plasma derivatives. |
| 16. Efficacy evaluation criteria | Pharmacokinetic parameters: AUC (0-t), AUC (0-∞) AUMC (0-∞), C _{max} , C _{min} , T _{max} , MRT, t _{1/2α} and β, MRT, T _{max} , Cl, V _d |
| 17. Safety evaluation criteria | <p>A) Objective signs of local tolerability at the injection site</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ reddening ➤ swelling ➤ skin temperature |



| | |
|--|--|
| | <p>B) Subjective signs of local tolerability at the injection site</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ tenderness ➤ soreness <p>C) Overall clinical tolerability</p> <p>Vital signs.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Arterial blood pressure ➤ Heart rate ➤ Body temperature <p>D) Daily AE reporting.</p> |
| <p>18. Statistical methods</p> | <p>Descriptive, non compartmental analysis (mean , SD, CV, median).</p> |
| <p>19. Demographic characteristics of the investigated population (gender, age, race etc.)</p> | <p>A total of 15 healthy volunteers were enrolled in the study: 10 were female and 5 male. 14 subjects were Caucasian and 1 Asian with a mean age of 36.3 years.</p> |
| <p>20. Results of efficacy</p> | <p>Pharmacokinetics Results</p> <p>The mean terminal elimination half-life (t/2 E) of anti-D IgG Immunorho observed in this study was about 22 days and the half-life ranged from 8 to 50 days.</p> <p>The average mean residence time was 31 days (33 days in the female volunteers). Given the time-course of observation (28 days), it cannot be ruled out that this may represent an underestimate of the true residence time.</p> <p>Average clearance (CLObs) was 17.1 ml/h and distribution volume (Vdobs) 13.5 L. A large inter-subject variability in these parameters was also observed (CLObs, CV = 45.1%; Vdobs, CV = 64.8%).</p> |
| <p>21. Results on safety</p> | <p>Four mild and unlikely related adverse events were reported.</p> <p>No important changes in vital signs i.e. in blood pressure, heart rate and body temperature were recorded.</p> <p>The routine laboratory tests performed for monitoring safety did only discover slight anemia due to blood sampling.</p> |
| <p>22. Conclusions</p> | <p>The pharmacokinetics of IMMUNORHO is similar to that of other anti-D immunoglobulin products injected intramuscularly at similar concentrations. As observed with other products there is however considerable inter-subjects variability, only partially explained as for other products by weight and gender, in absorption, distribution and elimination rate of anti-D IgG. Intramuscular injection of IMMUNORHO is not associated with significant changes in vital signs and in haematological or</p> |



| | |
|--|--|
| | biochemical parameters, nor is it associated with local inflammatory reactions at the site of injection. |
|--|--|

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

Roberto Marcucci
Roberto Marcucci
Regulatory Affairs Manager



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 KB065

| | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | ІМУНОРО |
| 2. Заявник | КЕДРІОН С.П.А. ЛОКАЛІТА АЙ КОНТІ, КАСТЕЛЬВЕККІО ПАСКОЛІ, 55051 БАРГА, ЛУККА (ЛУ), ІТАЛІЯ |
| 3. Виробник | КЕДРІОН С.П.А. С.С.7 БІС КМ. 19.5 – 80029 САНТ’АНТІМО (НА), 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). Медичний імунобіологічний препарат. Відома діюча речовина. |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування | Відкрите, неконтрольоване, мультицентрове дослідження фази III з оцінки ефективності, фармакокінетики та безпеки лікарського засобу ІМУНОРО для попередження Rh(D) ізоімунізації у Rh(D)-негативних вагітних жінок з Rh(D)-позитивним плодом Код випробування: KB065 (Номер випробування у базі даних EUDRACT: 2020-003570-49) Версія протоколу випробування: 03 від 30 червня 2021 р. |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза III |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Перший візит першого пацієнта: 30 березня 2021 р. Випробування триває. |



| | |
|---|---|
| | Загальна тривалість випробування: приблизно 16 місяців. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Італія, Польща, Чеська Республіка, Угорщина, Росія |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: щонайменше 200 пацієнтів, які будуть оцінюватися фактична: ██████████ |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка ефективності лікарського засобу ІМУНОРО для попередження Rh(D) ізоімунізації у Rh(D)-негативних вагітних жінок з Rh(D)-позитивним плодом • Оцінка безпеки лікарського засобу ІМУНОРО для попередження Rh(D) ізоімунізації у Rh(D)-негативних вагітних жінок з Rh(D)-позитивним плодом • Охарактеризувати фармакокінетику (ФК) анти-D імуноглобуліну людини після введення ІМУНОРО Rh(D)-негативним вагітним жінкам. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите, неконтрольоване, мультицентрове дослідження |
| 12. Основні критерії включення | <p>Критерії включення</p> <ul style="list-style-type: none"> • Суб'єкти, які перед включенням у випробування добровільно надали свою письмову інформовану згоду і дозвіл на доступ до своїх персональних даних щодо здоров'я після отримання ними усіх роз'яснень щодо клінічного випробування, як того вимагають місцеві регуляторні вимоги. • Вік від 18 років на момент скринінгу. • Негативний резус-фактор. • Вагітність: від 25-го (з першого до сьомого дня) до 26-го (день сьомий) тижня гестації. • Негативні на наявність анти-D антитіл. • Rh(D)-позитивний плід (включаючи D-слабкий та D-неповний), що підтверджено результатами передпологового неінвазивного генотипування плоду/матері. • Особи, які можуть дотримуватися процедур випробування. <p>Критерії виключення</p> <ul style="list-style-type: none"> • Попереднє введення анти-D імуноглобуліну протягом цієї вагітності. • Алергії та тяжкі реакції на імуноглобуліни або інші препарати крові в анамнезі. • Амніоцентез, біопсія ворсин хоріону або кордоцентез, виконані або заплановані до виконання під час цієї вагітності. |



| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Відомі клінічно значущі аномалії матері або плода, такі як передлежання плаценти для цієї вагітності. • Інтраопераційна реінфузія, виконана або запланована до виконання під час цієї вагітності. • Переливання крові або її компонентів протягом 6 місяців від початку випробування. • Діагностована селективна недостатність імуноглобуліну А (IgA) з антитілами до IgA. • Участь у будь-якому інтервенційному клінічному випробуванні лікарського засобу/медичного виробу у період протягом 30 днів або 5 періодів напіввиведення, залежно від того, який період довший, до надання інформованої згоди. • Будь-який інший медичний стан, який може вплинути на оцінку результатів дослідження або інтерпретацію даних. • Багатоплідна вагітність. • Особи, які отримали щеплення живою атенуйованою вірусною вакциною протягом 2-4 тижнів перед введенням ІМУНОРО, або які планують отримати щеплення протягом 3 місяців після останнього введення ІМУНОРО. • Злоякісні новоутворення в анамнезі, що вимагають хірургічного втручання, системної терапії або опромінення, протягом попередніх 5 років або вважаються такими, що не досягли повної ремісії (крім випадків лікування базально- або плоскоклітинної карциноми шкіри або вилікуваної карциноми шийки матки in situ). • Якщо на думку дослідника є питання, які можуть поставити під загрозу безпеку суб'єкта, вплинути на відповідність суб'єкта вимогам протоколу або поставити під сумнів надійність отриманих даних. • Належність до КЕДРІОН, контрактно-дослідницької організації, співробітники місця проведення дослідження, або їхні родичі, незалежно від безпосередньої участі у дослідницькій діяльності. |
| <p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p> | <p>ІМУНОРО – анти-D імуноглобулін людини, розчин для ін'єкцій для внутрішньом'язового введення</p> |
| <p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p> | <p>Не застосовно. Це нерандомізоване неконтрольоване дослідження</p> |
| <p>15. Супутня терапія</p> | <p>Введення інших анти-D імуноглобулінів забороняється.</p> |



| | |
|---|--|
| | Після введення ІМУНОРО щеплення живими атенуйованими вірусними вакцинами слід проводити не раніше ніж через 12 тижнів. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Первинні кінцеві точки ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> доля (ступінь) анти-D антитіл, оцінена через 24 тижні після лікування (остання отримана доза). <p>Вторинні кінцеві точки ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> доля (ступінь) анти-D антитіл, оцінена через 12 тижнів після лікування (остання отримана доза). <p>Фармакокінетичні кінцеві точки</p> <p>Підлягатимуть оцінці наступні параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> максимальна концентрація (C_{max}), площа під кривою (AUC_{0-inf}), кінцевий період напіввиведення (t_{1/2β}) і період напіврозподілу (t_{1/2α}), у випадку більше 1 компартмента. видимий загальний кліренс препарату з плазми після внутрішньом'язового введення (CL/F), видимий загальний об'єм розподілу препарату з плазми після внутрішньом'язового введення (V/F). |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <ul style="list-style-type: none"> Кількість суб'єктів із побічними явищами, які вимагають невідкладного лікування (Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs) (%) і частка суб'єктів, у яких спостерігалось принаймні 1 побічне явище. Кількість суб'єктів із серйозними побічними явищами (Serious Adverse Events, SAEs) (%) і частка суб'єктів, у яких спостерігалось принаймні 1 серйозне побічне явище. |
| 18. Статистичні методи | Описовий аналіз |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Дані відсутні – випробування триває. |
| 20. Результати ефективності | Дані відсутні – випробування триває. |
| 21. Результати безпеки | Дані відсутні – випробування триває. |
| 22. Висновок (заклучення) | Дані відсутні – випробування триває. |



Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

KEDRION S.P.A.

(підпис)

Роберто Маркуччі

Керівник з регуляторних питань
(ім'я, посада)

Представник Заявника
Директор
ТОВ «ГемоПлазма»



Юлія ФРОЛОВА

Annex 30

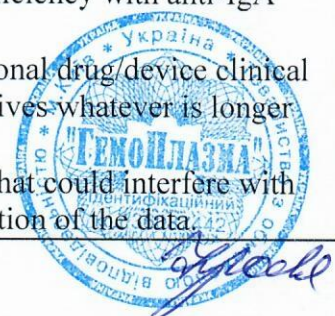
to the Procedure for conducting expert evaluation of registration materials of medicinal products applied for the state registration (registration renewal) as well as expert evaluation of materials on variations to registration materials during the validity of registration certificate
(article 4 of section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

REPORT
on clinical study KB065

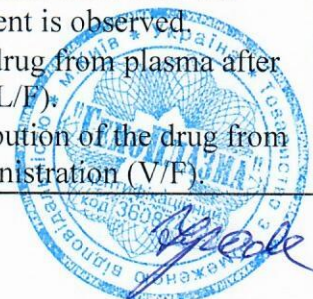
| | |
|---|--|
| 1. Name of the medicinal product (number of Marketing Authorization, if applicable) | IMMUNORHO |
| 2. Applicant | KEDRION S.P.A. LOCALITA AI CONTI, CASTELVECCHIO PASCOLI, 55051 BARGA, LUCCA (LU), ITALY |
| 3. Manufacturer | KEDRION S.P.A. S.S.7 BIS KM. 19,5 – 80029 SANT'ANTIMO (NA), ITALY |
| 4. Studies executed: | X yes 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. Medicinal immunobiological product. Known active substance. |
| 5. Complete name of the clinical study, coded number of clinical study | Phase III, Open-label, Uncontrolled, Multicenter Study to Assess Efficacy, Pharmacokinetics and Safety of IMMUNORHO in the Prevention of RhD Isoimmunization in Rh(D) negative Women Pregnant with Rh(D) positive Foetuses Study Code: KB065 (EUDRACT NUMBER: 2020-003570-49) Study Protocol Version: 03 of 30 June 2021 |
| 6. Phase of clinical study | Phase III |
| 7. Period of clinical study | First Patient First Visit: 30 March 2021 – study ongoing Total study duration: approximately 16 months |
| 8. The countries where clinical study has been performed | Italy, Poland, Czech Republic, Hungary, Russia |



| | |
|--|--|
| 9. The number of subjects | Planned: at least 200 evaluable patients actual: ██████████ |
| 10. Purpose and secondary objectives of the clinical study | <ul style="list-style-type: none"> • To assess the efficacy of IMMUNORHO in the prevention of Rh(D) isoimmunization in Rh(D) negative women pregnant with a Rh(D) positive foetus • To assess the safety of IMMUNORHO in the prevention of Rh(D) isoimmunization in Rh(D) negative women pregnant with a Rh(D) positive foetus • To characterize the pharmacokinetics (PK) of anti-D immunoglobulin after IMMUNORHO administration in Rh(D) negative pregnant women. |
| 11. Design of clinical study | Open-label, Uncontrolled, Multicenter Study |
| 12. Basic inclusion criteria | <p><i>Inclusion Criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Subjects who have voluntarily given written Informed Consent and Authorization to Access Personal Health Information after the nature of the study has been explained according to local regulatory requirements, prior to study entry. • Age ≥ 18 years at the time of screening. • Rh(D) negative. • Pregnancy is at 25 (from day 0 to day 7) to 26 (day 7) weeks gestation. • Negative for anti-D antibodies. • Carrying a Rh(D) positive (including Dweak and Dpartial) foetus as determined by antepartum foetal/maternal non-invasive genotyping. • Individuals who can comply with study procedures. <p><i>Exclusion Criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior administration of RhD immunoglobulin during the current pregnancy. • History of allergies or severe reactions to immunoglobulins or other blood products. • Amniocentesis, chorionic villus biopsy or cordocentesis performed or planned for the current pregnancy. • Known clinically relevant maternal or foetal abnormality, such as placenta previa for the current pregnancy. • Intra-operative cell salvage performed or planned for the current pregnancy. • Blood or blood component transfusion within 6 months of study entry. • Diagnosis of selective IgA deficiency with anti-IgA antibody. • Participation in any interventional drug/device clinical trial within 30 days or 5 half-lives whatever is longer prior to Informed Consent. • Any other medical condition that could interfere with study assessment or interpretation of the data. |



| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Multiple pregnancy. • Live attenuated viral vaccine administration within 2-4 weeks before IMMUNORHO or planned within 3 months after the last administration of IMMUNORHO. • History of malignancy requiring surgery, systemic therapy, or radiation within the prior 5 years or considered not in full remission (except for curatively treated basal or squamous cell carcinoma of the skin or cured cervical carcinoma-in-situ). • In the opinion of the Investigator, have issues or concerns that may compromise the safety of the subject, impact the subject's compliance with the protocol requirements, or confound the reliability of the data acquired. • Be a Kedrion, CRO, clinical site employee, or their close relative regardless of direct involvement in research activities. |
| 13. The investigated medicinal product, method of administration, strength | IMMUNORHO: human anti Rho (D) immunoglobulin, Solution for injection for intramuscular use |
| 14. Reference medicinal product, dosage, method of administration, strength | NA – this is a non-randomized non controlled study |
| 15. Concomitant therapy | The use of other Anti-D immunoglobulins administration are prohibited. After IMMUNORHO administration, a time interval of at least 12 weeks must pass before use of live attenuated virus vaccine. |
| 16. Efficacy evaluation criteria | <p><i>Primary Efficacy Endpoints</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidence of anti-D antibodies evaluated at 24 weeks after treatment (last dose received). <p><i>Secondary Efficacy Endpoints</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidence of anti-D antibodies evaluated at 12 weeks after treatment (last dose received). <p><i>Pharmacokinetic Endpoints</i></p> <p>The following parameters will be evaluated:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentration maximum (C_{max}). • Area-under-the-curve (AUC_{0-inf}). • Terminal Half-life (t_{1/2β}) and distribution Half-life (t_{1/2α}) if more than 1 compartment is observed. • Apparent total clearance of the drug from plasma after intramuscular administration (CL/F). • Apparent total Volume of distribution of the drug from plasma after intramuscular administration (V/F). |



| | |
|---|--|
| 17. Safety evaluation criteria | <ul style="list-style-type: none"> • Number of subjects with Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) (%) and proportion of subjects experiencing at least 1 AE. • Number of subjects with serious AEs (SAEs) (%) and proportion of subjects experiencing at least 1 SAE. |
| 18. Statistical methods | Descriptive analysis |
| 19. Demographic characteristics of the investigated population (gender, age, race etc.) | Data not available – study ongoing |
| 20. Results of efficacy | Data not available – study ongoing |
| 21. Results on safety | Data not available – study ongoing |
| 22. Conclusions | Data not available – study ongoing |

Applicant (Marketing Authorization Holder)

KEDRION S.P.A.

Roberto Marcucci



(signature)

Regulatory Affairs Manager

(name, position)

