

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):	Гемате® П (Haemate® P)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	За повним досьє
2) проведені дослідження	так ■ ні якщо ні, просимо обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) Первинна фармакодинаміка	Ні. Фармакодинамічна дія препарату Гемате® П (Haemate® P) підтверджена його успішним клінічним застосуванням протягом кількох десятиліть.
2) Вторинна фармакодинаміка	Ні. Фармакодинамічна дія препарату Гемате® П (Haemate® P) підтверджена його успішним клінічним застосуванням протягом кількох десятиліть.
3) Фармакологія безпеки	■ (номер дослідження 8-123, 8-3)
4) Фармакодинамічні взаємодії	Ні. Фармакодинамічна дія препарату Гемате® П (Haemate® P) підтверджена його успішним клінічним застосуванням протягом кількох десятиліть.
3. Фармакокінетика:	
1) Аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	так (MEV-23r, MEV-24r)
2) всмоктування	Ні. Фармакодинамічний профіль препарату Гемате® П (Haemate® P) підтверджений його успішним клінічним застосуванням протягом кількох десятиліть.
3) Розподіл	Ні
4) Метаболізм	Ні
5) Виведення	Ні
6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Ні
7) Інші фармакокінетичні дослідження	Інше дослідження розподілу ■ (PSK 03/04), тестова система з кроликами
4. Токсикологія:	
1) Токсичність у разі одноразового	■ (номер дослідження 8-123)



введення	
2) Токсичність при повторних введеннях	Ні. Оскільки білки людського походження є імуногенними для тварин, очікується, що тривале застосування препарату Гемате® П (Haemate® P) для тварин викличе імунну відповідь при повторному введенні.
3) Генотоксичність: in vitro	Ні. Для людей не очікується мутагенного потенціалу цього природного фактора плазми людини.
in vivo (включно з підтримувальною оцінкою з токсикокінетики)	Ні.
4) Канцерогенність:	Ні. Для людей не очікується онкогенного/канцерогенного потенціалу цього природного фактора плазми людини.
Довгострокові дослідження	Ні
Короткострокові або середньострокові дослідження	Ні
Додаткові дослідження	
5) Токсична дія на репродуктивну систему та внутрішньоутробний розвиток:	Ні. Не очікується впливу на фертильність, постнатальний розвиток і репродуктивну функцію, а також тератогенної дії цього природного фактора плазми людини.
Фертильність і ранній ембріональний розвиток	Ні
Ембріотоксичність	Ні
Пренатальна і постнатальна токсичність	Ні
Дослідження, в яких потомство (нестатевозрілі тварини) отримували препарат та/або проходили додаткове оцінювання	Ні
6) Місцева переносимість	■ (номер дослідження 8-123)
7) Додаткові дослідження токсичності:	
Антигенність (утворення антитіл)	■ (номер дослідження 8-5)
Імунотоксичність	Ні. Оскільки білки людського походження є імуногенними для тварин, очікується, що тривале застосування препарату Гемате® П (Haemate® P) для тварин викличе імунну відповідь при повторному введенні.
Дослідження механізмів дії	Ні
Залежність	Ні
Токсичність метаболітів	Ні
Токсичність домішок	Ні
Інші	



<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Препарат Гемате® П (Haemate® P) добре переносився в доклінічних дослідженнях у дозах, що в кілька разів перевищували дозу для людини.</p> <p>Цей висновок повністю відповідає багаторічному досвіду застосування цього продукту людьми. Для оцінки гострої толерантності до препарату Гемате® П (Haemate® P) доклінічні дослідження токсичності одноразової дози проводили на мишах, щурах, кроликах і собаках. Гемате® П (Haemate® P) вводили в/в у всіх дослідженнях, про які повідомлялося, що відповідає передбачуваному способу введення в пацієнтів.</p> <p>У мишей, щурів і кроликів препарат Гемате® П (Haemate® P) добре переносився та не викликав побічних клінічних ефектів, і жодна з тварин не загинула внаслідок лікування. Для мишей і щурів переносима накопичена доза становила 200 МО/кг маси тіла, у кроликів — 100 МО/кг маси тіла.</p> <p>У собак Гемате® П (Haemate® P) також добре переносився. Накопичена доза 175 МО/кг маси тіла не викликала токсикологічно значущих змін серцево-судинних і дихальних параметрів. Крім того, лікування не вплинуло на зареєстровані клінічні ознаки.</p> <p>Дослідження, проведені з метою вивчення місцевої переносимості й утворення неоантигенних компонентів при пастеризації, не виявили небажаного вторинного ефекту Гемате® П (Haemate® P).</p> <p>Оцінка токсикологічних досліджень показує, що рівні доз, запропоновані для застосування в людей, можна вважати безпечними.</p>
---	--

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Підпис у DocuSigned: Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza) B4CECO98AF4E4B9...</p> <p>(підпис) Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza)</p> <p>Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу (повне ім'я)</p>
---	---

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 29 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}



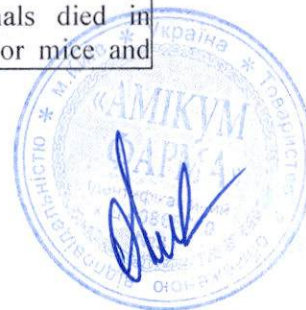
Annex 29
to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

Preclinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if any):	Haemate® P
1) type of medicinal product according to which registration has been conducted or is planned to be conducted	Application by full dossier
2) studies conducted	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
2. Pharmacology:	
1) Primary pharmacodynamics	No. The pharmacodynamic effect of Haemate® P is demonstrated by its successful clinical use over several decades.
2) Secondary pharmacodynamics	No. The pharmacodynamic effect of Haemate® P is demonstrated by its successful clinical use over several decades.
3) Safety pharmacology	<input checked="" type="checkbox"/> (study number 8-123, 8-3)
4) Pharmacodynamic interactions	No. The pharmacodynamic effect of Haemate® P is demonstrated by its successful clinical use over several decades.
3. Pharmacokinetics:	
1) Analytical Methods and validation reports	yes (MEV-23r, MEV-24r)
2) Absorption	No. The pharmacokinetic profile of Haemate® P is demonstrated by its successful clinical use over several decades.
3) Distribution	No
4) Metabolism	No
5) Excretion	No
6) Pharmacokinetic Interactions (preclinical)	No
7) Other Pharmacokinetic Studies	Other distribution study <input checked="" type="checkbox"/> (PSK 03/04), rabbit test system
4. Toxicology:	
1) Single-Dose Toxicity	<input checked="" type="checkbox"/> (study number 8-123)
2) Repeat-Dose Toxicity	No. As proteins of human origin are immunogenic to animals, long-term administration of Haemate® P to animals is



	expected to elicit an immune response upon repeated dosing.
3) Genotoxicity: in vitro	No. No mutagenic potential of this naturally occurring human plasma factor is expected in humans.
in vivo (including supportive toxicokinetics evaluation)	No.
4) Carcinogenicity:	No. No oncogenic/carcinogenic effect of this naturally occurring human plasma factor is expected in humans.
Long-term studies	No
Short- or medium-term studies	No
Additional studies	
5) Reproductive and Developmental Toxicity:	No. No effects on fertility, postnatal development and reproduction as well as teratogenic effects of this naturally occurring human plasma factor are expected in humans.
Fertility and early embryonic development	No
Embryotoxicity	No
Prenatal and postnatal toxicity	No
Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated	No
6) Local Tolerance	■ (study number 8-123)
7) Additional Toxicity Studies:	
Antigenicity (production of antibodies)	■ (study number 8-5)
Immunotoxicity	No. As proteins of human origin are immunogenic to animals, long-term administration of Haemate® P to animals is expected to elicit an immune response upon repeated dosing.
Mechanistic studies	No
Dependence	No
Metabolites toxicity	No
Impurities toxicity	No
Other	
5. Preclinical study conclusions	<p>Haemate® P is well tolerated in preclinical studies at doses of a multiple of the dose for humans.</p> <p>This conclusion is in full agreement with the long term experience of this product in humans. To evaluate acute tolerance of Haemate® P, preclinical single dose toxicity studies were performed in mice, rats, rabbits and dogs. Haemate® P was administered i.v. in all studies reported, representing the intended route in patients.</p> <p>In mice, rats and rabbits Haemate® P was well tolerated and did not cause adverse clinical effects and none of the animals died in consequence of the treatment. For mice and</p>



	<p>rats, the tolerated accumulated dose was 200 IU/kg body weight, in rabbits it was 100 IU/kg body weight.</p> <p>In dogs Haemate® P was well tolerated as well. An accumulated dose of 175 IU/kg body weight caused no changes with toxicological significance of the cardiovascular and respiratory parameters recorded. In addition, the clinical signs recorded were unaffected by the treatment.</p> <p>The studies performed to investigate the local tolerance and formation of neo-antigenic components by the pasteurization revealed no unwanted secondary effect of Haemate® P. Evaluation of the toxicological studies shows that the dose levels proposed for use in man can be considered as safe.</p>
<p>Applicant (registration certificate holder)</p>	<p>DocuSigned by: <i>Alexis Mendoza</i> B4CEC098AF4E4B9...</p> <p>(signature) Alexis Mendoza</p> <p>Head Region Intercontinental Global Regulatory Affairs (full name)</p>

{Procedure amended by new annex 29 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате [®] П (Haemate [®] P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	Так ні якщо ні, просимо ■ обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	За повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Імунологічний та вірусологічний статус пацієнтів із гемофілією А або хворобою фон Віллебранда, які отримували препарат Гемате [®] П. Ідентифікаційний номер дослідження: VI 8.021 /7A-401HA-OB
6. Фаза клінічного дослідження	IV
7. Період проведення клінічного дослідження	Січень 1983 р. — березень 1989 р.
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Австрія
9. Кількість досліджуваних	25 пацієнтів
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Основною метою цього проспективного, відкритого, неконтрольованого дослідження було порівняння імунологічного та вірусологічного статусу пацієнтів, які отримували виключно препарат Гемате [®] П, і пацієнтів, які отримували інші препарати плазми крові в минулому або під час спостереження. Пацієнти отримували одноразово або багаторазово в/в інфузії за потребою й оцінювалися протягом періоду до 2 років.
11. Дизайн клінічного дослідження	Проспективне, відкрите, неконтрольоване дослідження. Введення: Багаторазове введення Критерій оцінювання ефективності:



	Гостра кровотеча
12. Основні критерії включення	Пацієнти з гемофілією А, хворобою фон Віллебранда (VWD) та інгібітором гемофілії А
13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	Гемате [®] П (Haemate [®] P) Інші препарати плазми (без підігріву)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З
15. Супутня терапія	Н/З
16. Критерії оцінювання ефективності	Гемостатична ефективність
17. Критерії оцінки безпеки	Інгібітори проти фактора VIII:C Інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ) або вірусом ВІЛ Будь-які інші небажані явища, пов'язані з лікарським засобом
18. Статистичні методи	Н/З
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)	У дослідження було включено 25 пацієнтів, із них 13 отримували виключно препарат Гемате [®] П, а 12 — Гемате [®] П у поєднанні з іншими препаратами плазми. Учасники були й чоловічої, й жіночої статі, віковий діапазон — від 1 тижня до 20 років. Із 25 пацієнтів 20 мали гемофілію А, 1 — VWD середньої тяжкості, 3 — інгібітор гемофілії А і 1 не мав встановленого діагнозу. Про расову приналежність не повідомлялося.
20. Результати оцінки ефективності	Ефективність і переносимість оцінювали в 17 пацієнтів у один момент часу після інфузії. У 15 пацієнтів результати визнані хорошими; в 1 пацієнта з ХфВ та 1 з інгібітором гемофілії А гемостатична ефективність була оцінена як помірна.
21. Результати оцінки безпеки	У 13 раніше не лікованих пацієнтів, які отримували тільки Гемате [®] П, не було випадків сероконверсії на ВГВ або ВІЛ-1; 7 пацієнтів мали антитіла до ВГВ, які простежувалися ще до вакцинації. Із 12 пацієнтів, які раніше отримували лікування непастеризованими препаратами плазми, в 1 пацієнта були виявлені антитіла до ВГВ, хоча його статус вакцинації не міг бути підтверджений; 2 пацієнта з виявленими антитілами до ВГВ у цій групі раніше отримували щеплення від ВГВ. З інших 9 пацієнтів, які раніше отримували непастеризовані продукти, 4 мали позитивні серомаркери ВГВ під час



	<p>включення в дослідження. Із 21 пацієнта, яких оцінили на ВІЛ-1 статус, 2/12 пацієнтів, які раніше отримували препарати крові, відмінні від Гемате[®] П, мали позитивний результат на антитіла до ВІЛ-1. У 15 із 17 обстежених пацієнтів не було жодних небажаних реакцій; у 1 пацієнта виникли антитіла до FVIII, і 1 помер унаслідок внутрішньочерепної кровотечі.</p>
<p>22. Висновок (резюме)</p>	<p>Препарат Гемате[®] П був безпечним та ефективним у пацієнтів із гемофілією А. Жоден пацієнт, який отримував виключно Гемате[®] П, не мав сероконверсій щодо ВГВ або ВІЛ-1. Навпаки, у 2 пацієнтів, які отримували додаткові продукти плазми, крім Гемате[®] П, виникли антитіла до ВІЛ-1.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис)</p> <p>Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza)</p> <p>Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу _ (повне ім'я)</p>

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}



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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате® П (Haemate® P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмБХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмБХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	якщо ні, просимо так <input checked="" type="checkbox"/> ні обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	За повним досьє
5. Назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Відкрите багатоцентрове дослідження ефективності та безпеки комплексу фактора фон Віллебранда/фактора VIII (людського), висушеного, пастеризованого (ВІ 8.021) у хірургічних пацієнтів із хворобою фон Віллебранда Ідентифікаційний номер дослідження: ВІ 8.021 4001
6. Фаза клінічного дослідження	IV (III у Франції)
7. Період проведення клінічного дослідження	03 жовтня 2001 р. — 02 липня 2003 р.
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Італія, Німеччина, Франція, Австрія, Іспанія, Швеція, Данія, Велика Британія, Бразилія
9. Кількість учасників дослідження	29
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	<ul style="list-style-type: none"> • Задokumentувати фармакокінетику та спроможність ВІ 8.021, отриманого з плазми, ефективно виправляти дефект згортання крові при різних типах VWD. • Отримати додаткову інформацію про дозування, а також про безпеку та переносимість ВІ 8.021 у пацієнтів із VWD.
11. Дизайн клінічного дослідження	Проспективне, відкрите, неконтрольоване.
12. Основний критерій включення	Суб'єкти віком ≥ 5 років із VWD, які



	потребують планового хірургічного втручання при застосуванні замісної терапії VWD / FVIII.
13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	Гемате® П <i>Фаза ФК:</i> Одна в/в інфузія: ~80 МО VWF:RCo/кг <i>Хірургічна фаза:</i> за потребою (медіана = 238,5 МО VWF:RCo /кг при малому втручанні та 448,5 МО VWF:RCo /кг при значному втручанні) Тривалість оцінювання: За потребою після хірургічного втручання.
14. Порівнюваний препарат, режим введення та дозування	відсутній
15. Супутня терапія	Не потрібна, найчастіше включають анестетики (23), анальгетики (21), антигеморагічні (21), психолептичні (19), системні антибактеріальні засоби (17)
16. Критерії оцінювання ефективності	<i>Параметри фармакокінетики:</i> Відповідь і відновлення <i>in vivo</i> VWF:RCo, VWF:Ag, FVIII:C і OE; період напіввиведення, AUC, кліренс, середній час утримання (MRT), Vss VWF:RCo, VWF:Ag і OE; період дії FVIII:C, рівні після інфузії; мультимери VWF. <i>Параметри ефективності</i> (хірургічна складова): Оцінка лікарем клінічної ефективності; вимоги до переливання; час кровотечі (додатково для дітей)
17. Критерії оцінювання безпеки	Основні фізіологічні показники, показники клініко-лабораторних досліджень, небажані явища.
18. Статистичні методи	Описова статистика.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)	<i>Фаза ФК:</i> 29 Стать: 9 чоловіків, 20 жінок Медіана віку: 46 років Віковий діапазон: 5–81 рік Расова/етнічна приналежність 26 європеїдна, 3 монголоїдна Тип VWF: 10 тип 1, 10 тип 2A, 1 тип 2M, 8 тип 3 <i>Хірургічна фаза:</i> 28 учасників Інша інформація не надана.
20. Результати оцінки ефективності	У всіх випадках досягнуто ефективного гемостазу; гемостатична ефективність, оцінена дослідником наприкінці дослідження (14-й день), була <i>дуже високою</i> або <i>високою</i> в усіх випадках (25/25 [100%] пацієнтів). Оцінка дослідника була <i>помірною</i> для 1 пацієнта з VWF типу 3 лише в 1 момент часу (одразу після операції).



	<p>Подовжений час кровотечі повністю виправлено у 9, частково — у 13 осіб. Середні рівні VWF:RCo після операції та під час перших 3 підтримувальних інфузій коливалися від 60–70% до інфузії та від 165 до 170 — після інфузії. Лінійність дози VWF:RCo була підтверджена в широкому діапазоні доз. Середній період напіввиведення для всіх учасників становив 6,3 години (діапазон від 1,1 до 14,1 години).</p>
<p>21. Результати оцінки безпеки</p>	<p>Через наявність у дослідженні хірургічних втручань загальна кількість учасників із задокументованими побічними реакціями була високою (75%). Лише 5 побічних реакцій дослідник вважає пов'язаними із застосуванням препарату Гемате® П. Із 4 зареєстрованих серйозних небажаних реакцій (СНЯ) 1 (тромбоемболія легеневої артерії) вважалось пов'язаним із Гемате® П.</p>
<p>22. Висновок (резюме)</p>	<p>Препарат Гемате® П є ефективним і безпечним для пацієнтів із VWF, які перенесли хірургічне втручання. Можливе дозування на основі фармакокінетики, а також можливе індивідуальне дозування.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис)</p> <p>Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza)</p> <p>Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу (повне ім'я)</p>

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}



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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате® П (Haemate® P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	Так <input type="checkbox"/> ні <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, просимо обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким він був зареєстрований або його планується зареєструвати	За повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	ФАРМАКОКІНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ ГЕМАТЕ® П (HUMATE-P®), АНТИГЕМОФІЛЬНОГО ФАКТОРУ (ЛЮДСЬКОГО), ВИСУШЕНОГО, ПАСТЕРИЗОВАНОГО, У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ФОН ВІЛЛЕБРАНДА Номер дослідження AP 7000-201
6. Фаза клінічного дослідження	I
7. Період проведення клінічного дослідження	01 жовтня 1996 р. — 31 серпня 1999 р.
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	США
9. Кількість учасників дослідження	Загалом 10 пацієнтів, 4 з них отримували послідовно обидва варіанти препарату Гемате® П (Humate-P®) (попередній і поточний), 6 — лише поточний.
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Для оцінки клінічної безпеки та фармакокінетики препарату Гемате® П (Humate-P®), призначеного пацієнтам із хворобою фон Віллебранда, про що свідчить низький рівень кофактору ристоцетину (RiCof), антигену vWf (vWAg) і FVIII (FVIII:C) у плазмі крові перед інфузією.
11. Дизайн клінічного дослідження	Перспективне, відкрите, одноцентрове, неконтрольоване дослідження.
12. Основний критерій включення	Клінічно та лабораторно діагностована ХфВ (знижені рівні RiCof, vWAg і FVIII:C)



13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	<p>Гемате[®] П (Humate-P[®])* Одноразові в/в інфузії: (середня = 80 МО VWF:RCo/кг 32,6 FVIII:C/кг) Тривалість оцінювання: ≤ 50 годин * <i>Рецептура препарату Гемате[®] П (Humate-P[®]) було змінено під час дослідження. Серії, вироблені різними способами виробництва, не відрізнялися суттєво за своїм складом. У проміжному звіті два різні варіанти препарату були названі «оригінальним» і «модифікованим». Однак у підсумковому звіті обидва варіанти були названі «попереднім» і «поточним», оскільки такий вибір слів вважався кращим.</i></p>
14. Порівнюваний препарат, режим введення та дозування	відсутній
15. Супутня терапія	Усі препарати, прийняті протягом місяця до дослідження та під час нього, були задокументовані
16. Критерії оцінювання ефективності	<p>ПАРАМЕТРИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ: Відновлення <i>in vivo</i>, період напіввиведення, AUC, період дії значень, середній час утримання, кліренс, об'єм розподілу RCo і vWE Ag у рівноважному стані. Для FVIII:C оцінювали відновлення <i>in vivo</i> та період дії значень. ІНШІ ПАРАМЕТРИ: мультимерний аналіз vWf, час кровотечі</p>
17. Критерії оцінювання безпеки	Небажані реакції, основні фізіологічні показники, відхилення лабораторних показників, що потребують коментарів дослідника, серологія вірусних маркерів (ВГА, КБВ, ВГС, СН і парвовірусу В 19)
18. Статистичні методи	Фармакокінетичний аналіз проводили методом нелінійної регресії з використанням пакету ПЗ HOEREP-PC (версія 2.00.14). Профілі RCo і vWf Ag у плазмі описані моноекспоненціальною функцією, що відповідає відкритій однокомпартментній моделі. Аналіз проводили описово.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)	<p>Загалом учасників: 10 (4 з них отримували послідовно обидві варіанти препарату Гемате[®] П (Humate-P[®]) (попередній і поточний), 6 — лише поточний). Стать: 2 чоловіки та 8 жінок. Вік (медіана та діапазон): 39 (14–70) років Расова/етнічна приналежність: інформація не надана Тип vWD: 3 пацієнти мали тип I, 5 — тип II і 2 — тип III.</p>
20. Результати оцінки ефективності	Медіана t _{1/2} = 10,3 години (діапазон від 6,4 до 18,6) VWF:RCo; 15,6 години VWF:Ag (діапазон від 11,1 до 27,9)



	<p>Медіана класичного IVR=71% VWF :RCo ; 69% VWF: Ag Медіана інкрементного IVR=1,89 (МО VWF :RCo /дл) для МО VWF :RCo /кг; 1.88 (МО VWF:Ag/дл) для МО VWF:Ag /кг. Подовжений час кровотечі скоригували в усіх пацієнтів через 1 або 6 годин після інфузії.</p>
21. Результати оцінки безпеки	<p>Серйозних, важких або неочікуваних небажаних реакцій не спостерігалось, і жодний пацієнт не був передчасно вилучений із дослідження через небажане явище. У двох пацієнтів було зареєстровано сукупно сім небажаних явищ легкого ступеня.</p>
22. Висновок (резюме)	<p>У цьому дослідженні узагальнені результати 10 пацієнтів із VWF, які отримували поточний варіант препарату Гемате[®] П (Humate-P[®]). Четверо із цих пацієнтів також отримували попередній варіант препарату. Параметри ФК відповідали іншим дослідженням ФК. Досліджуваний препарат добре переносився всіма пацієнтами, включеними в дослідження.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza) Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу (повне ім'я)</p>

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}



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 дослідження

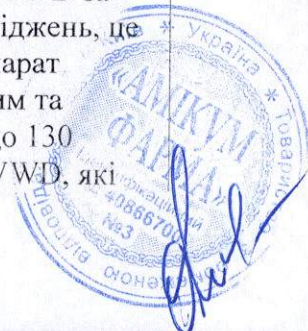
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате [®] П (Haemate [®] P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	так ■ ні якщо ні, просимо обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким він був зареєстрований або його планується зареєструвати	За повним досьє
5. Назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Вивчення безпеки й ефективності антигемофільного фактора/комплексу факторів фон Віллебранда (препарату Гемате [®] П (Haemate-P [®])) із використанням індивідуального дозування в дітей і дорослих хірургічних пацієнтів із хворобою фон Віллебранда Ідентифікаційний номер дослідження: AP 7000/1_4002
6. Фаза клінічного дослідження	IV
7. Період проведення клінічного дослідження	17 липня 2002 р. — 16 травня 2006 р.
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	США, ЄС (Польща, Австрія)
9. Кількість учасників дослідження	42 загалом (з отриманням ФК дози), 35 із хірургічним втручанням
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	<ul style="list-style-type: none"> Підтвердити ефективність і безпеку препарату Гемате[®] П (Haemate-P[®]) для запобігання надмірної кровотечі в дітей і дорослих хірургічних пацієнтів із VWD із використанням індивідуального дозування на основі моніторингу VWF:RCo і FVIII:C. Задokumentувати фармакокінетику препарату Гемате[®] П (Haemate-P[®]) у дітей і дорослих пацієнтів із різними типами VWD. Задokumentувати внутрішню відмінність IVR і відмінність IVR для різних пацієнтів на 1 MO VWF:RCo в діапазоні введених доз (MO/кг). Задokumentувати спроможність препарату Гемате[®] П (Haemate-P[®]) нормалізувати



	<p>дефект коагуляції при VWD, що проявляється як збільшення плазмової активності VWF:RCo і FVIII:C.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проаналізувати фактичне дозування та тривалість лікування при хірургічних втручаннях. • Проаналізувати фактичне дозування та тривалість лікування в пацієнтів із VWD типу 1, 2 та 3. • Вивчити кореляцію між рівнями VWF:RCo, часом закриття (PFA), рівнями FVIII:C, OE та клінічною ефективністю.
11. Дизайн клінічного дослідження	Проспективне, відкрите, неконтрольоване, багатоцентрове
12. Основний критерій включення	Учасники будь-якого віку (діти та дорослі) з різними типами VWD, які потребують неекстренного хірургічного втручання
13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	<p>Гемате® П Фаза ФК Одна в/в інфузія: ~60 МО VWF:RCo /кг Хірургічна фаза За потребою (медіана = 64 МО VWF:RCo /кг при стоматологічній операції, 292 МО VWF:RCo /кг при малому втручанні та 241 МО VWF:RCo /кг при значному втручанні) Тривалість оцінювання: За потребою після хірургічного втручання</p>
14. Порівнюваний препарат, режим введення та дозування	відсутній
15. Супутня терапія	Не зазначена
16. Критерії оцінювання ефективності	<p><i>Параметри фармакокінетики:</i> відновлення <i>in vivo</i> VWF:RCo, VWF:Ag і FVIII:C (інкрементне й у %); період напіввиведення, AUC, кліренс, середній час утримання (MRT), Vss VWF:RCo, VWF:Ag; період дії FVIII:C і рівні OE після інфузії; мультимери VWF.</p> <p><i>Параметри ефективності (хірургічна складова):</i> Оцінка дослідником гемостатичної ефективності одразу після завершення хірургічного втручання, через 24 години після останньої інфузії препарату Гемате® П (Haemate-P®) (первинна кінцева точка) та через 14 днів після операції; вимоги до переливання; прогнозована й оцінена крововтрата.</p>
17. Критерії оцінювання безпеки	Основні фізіологічні показники, показники клініко-лабораторних досліджень, небажані явища, вірусна безпека
18. Статистичні методи	Описова статистика. Двосторонні 95% довірчі інтервали Бліта — Стіла — Касселли для частки учасників, у яких загальна гемостатична ефективність оцінена



<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)</p>	<p>дослідником як «висока/дуже висока».</p> <p><i>Фаза ФК</i> Кількість пацієнтів: 42 Стать: 14 чоловіків і 28 жінок. Медіана віку (діапазон): 21 (від 1 до 75 років). Расова/етнічна приналежність: 31 (73,8%) європеоїди, 2 (4,8%) негроїди 2 (3%), 1 (2,4%) монголоїди, 7 (16,7%) латиноамериканці, 1 (2,4%) інші</p>
<p>20. Результати оцінки ефективності</p>	<p>Гемостатична ефективність оцінена як дуже висока або висока в 91% пацієнтів у день операції й у 100% через 14 днів після хірургічного втручання.</p> <p>Середнє значення IVR для VWF:RCo становило 2,4%. Одна одиниця VWF:RCo приводить до збільшення рівня VWF:RCo в плазмі приблизно на 1,5%. Така ж тенденція спостерігається для середнього значення IVR для FVIII:C (2,7%), де загалом можна очікувати збільшення на 2%.</p> <p>Середній ефективний період напіввиведення становив 6,8 год (діапазон 0,2–74,9 год), тоді як середній період напіввиведення VWF:RCo становив 11,7 год (діапазон 3,5–74,9 год).</p>
<p>21. Результати оцінки безпеки</p>	<p>Сероконверсії ВГА, ВГВ, ВГС або парвовірусу В19 відсутні</p> <p><i>Фаза ФК</i> 3 (7%) учасників із небажаними реакціями 3 (7%) із пов'язаними небажаними реакціями</p> <p><i>Хірургічна фаза</i> 30 (86%) учасників із небажаними реакціями 3 (9%) із пов'язаними небажаними реакціями 5 (14%) із серйозними небажаними реакціями</p>
<p>22. Висновок (резюме)</p>	<p>Препарат Гемате® П (Haemate-P®) безпечний та ефективний у запобіганні надмірної кровотечі під час та після хірургічного втручання в пацієнтів із VWD, які проходять різноманітні хірургічні процедури. Дозування на основі фармакокінетики є можливим та ефективним для індивідуалізації дозування до хірургічного втручання та одразу після нього. Однак, оскільки дозування на основі фармакокінетики не є практичним при фактичному лікуванні пацієнтів із VWD за межами параметрів клінічних досліджень, це дослідження підтверджує, що препарат Гемате® П (Haemate-P®) є безпечним та ефективним при введенні в дозах до 130 МО/кг у пацієнтів з усіма типами VWD, які</p>



	потребують хірургічного втручання — від простого видалення зуба до нейрохірургічних або ортопедичних операцій.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza) Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу (повне ім'я)

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}



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 дослідження

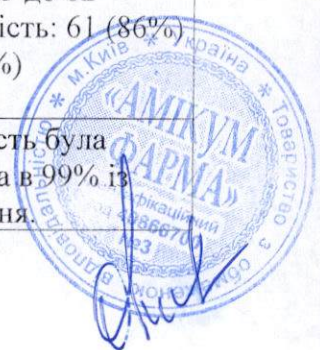
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате [®] П (Haemate [®] P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, просимо обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким він був зареєстрований або його планується зареєструвати	За повним досьє
5. Назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Клінічне дослідження застосування препарату Гемате [®] П (Humate-P [®]) при серйозних кровотечах, що загрожують життю або можуть спричинити втрату кінцівок, або при невідкладних хірургічних втручаннях у пацієнтів із хворобою фон Віллебранда (vWD) Ідентифікаційний номер дослідження: AP 7000/1-4001
6. Фаза клінічного дослідження	IIIb
7. Період проведення клінічного дослідження	03 листопада 1998 р. — 19 серпня 1999 р.
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	США, Пуерто-Ріко
9. Кількість учасників дослідження	Загалом до дослідження було включено 71 учасника. Серед цих учасників 14 брали участь більше одного разу (від 2 до 8 разів), у результаті було 104 випадки застосування препарату (53 серйозні кровотечі, 42 хірургічні втручання та 9 випадків профілактичного застосування). Пацієнти, які були включені більше одного разу, могли отримувати досліджуваний препарат за більш ніж 1 типом показань та/або мали більше ніж 1 випадок лікування за тим самим показанням.
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Основна мета цього дослідження полягала в тому, щоб підтвердити безпеку застосування препарату Гемате [®] П (Humate-P [®]) у пацієнтів із vWD при 1) серйозних кровотечах, що загрожують життю або можуть спричинити втрату кінцівок, та 2) терміновому й життєво необхідному хірургічному втручанні. Це



	дослідження було розширено, включивши підтримувальне застосування препарату Гемате® П для пацієнтів, які, на думку дослідника, потребували профілактичного застосування Гемате® П для лікування кровотечі або попередження повторної кровотечі після хірургічного втручання або епізоду кровотечі. Вторинними цілями були оцінка гемостатичної ефективності препарату Гемате® П та біологічного відновлення активності фактору фон Віллебранда:кофактору ристоцетину (vWd:RCof) у разі кровотечі.
11. Дизайн клінічного дослідження	Відкрите, проспективне, нерандомізоване, неконтрольоване і багатоцентрове дослідження
12. Основний критерій включення	Пацієнти чоловічої та жіночої статі будь-якого віку з діагнозом вродженої vWD, для яких відомо або підозрювалося, що лікування десмопресином є недостатнім. Очікувалося, що пацієнти реагуватимуть на екзогенне введення vWD і потребуватимуть термінового або невідкладного життєво необхідного хірургічного втручання АБО матимуть крововилив, що загрожує життю або може спричинити втрату кінцівки. Хоча це не було заплановано в протоколі, пацієнти, які, на думку дослідника, потребували профілактичного лікування, і які мали можливість повторного виникнення кровотечі, тобто мали необхідність продовження лікування Гемате® П після операції або епізоду кровотечі, також були допущені до участі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	Дозування Гемате® П: Одноразові в/в інфузії (навантажувальна доза): 60–80 МО vWd:RCof /кг, із подальшими підтримувальними інфузіями від 40 до 60 МО vWd:RCof /кг кожні 8–12 годин протягом 3 днів (надалі інфузії можна проводити до 7 днів). Тривалість оцінювання: 3–7 днів
14. Порівнюваний препарат, режим введення та дозування	відсутній
15. Супутня терапія	Не потрібна
16. Критерії оцінювання ефективності	ПАРАМЕТРИ ЕФЕКТИВНОСТІ включали оцінку дослідником гемостатичної ефективності (дуже висока/висока, нормальна/низька чи відсутня) досліджуваного препарату та біологічне відновлення vWd:RCof у разі кровотечі. Додатковими оцінками ефективності були вимірювання інфузії досліджуваного препарату, включно з фактичною чи передбачуваною кількістю



	<p>інфузій і днів лікування, а також появою видимих крововиливів.</p> <p>ПАРАМЕТРИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ: лабораторне вимірювання vWD або визначення відновлення <i>in vivo</i> після операції було завершено лише в тому випадку, якщо пацієнти не отримували жодних компонентів плазми або отриманих із плазми чи рекомбінантних факторів згортання, крім досліджуваного препарату, протягом 48 годин до інфузії досліджуваного препарату. Пацієнтам із серйозною кровотечею та профілактикою було проведено лабораторне вимірювання vWD (піковий і найнижчий рівні [відновлення]) лише для першої інфузії. У пацієнтів хірургічної групи, стан здоров'я яких дозволяв брати участь у дослідженнях <i>in vivo</i> до операції, відбирали зразки крові в стані без кровотечі до та після інфузії для оцінки рівнів vWd:RCof. Параметри відновлення <i>in vivo</i> під кривою (AUC), кліренс (Cl), об'єм розподілу (Vss) і період напіввиведення (t1/2) були визначені для антигену фактора фон Віллебранда (vWd:Ag) і ФфВ: vWd:RCof. Також були розраховані стандартизовані AUC, Cl і Vss. Пацієнти в хірургічній групі також проходили післяопераційне лабораторне вимірювання vWD (вимірювання піку та мінімуму), яке проводили після кожної дози протягом перших 24 годин (день 1 [день операції]), після 1 добової дози у дні 2 та 3 та після 1 щоденної дози кожні два дні протягом часу, коли пацієнт отримував досліджуваний препарат до дня 8.</p>
<p>17. Критерії оцінювання безпеки</p>	<p>Небажані реакції (НР), фізикальні обстеження, зокрема визначення зросту та маси тіла, й основні фізіологічні показники. Частота несподіваних і пов'язаних із лікуванням НР була основним показником безпеки.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Усі статистичні аналізи були описовими. Офіційне статистичне тестування не проводилося.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)</p>	<p>Кількість пацієнтів: 71 Стать: 34 чоловіків і 37 жінок. Медіана віку (діапазон): 39 (від 0,3 до 82 років). Расова/етнічна приналежність: 61 (86%) європеїди, 5 (7%) негроїди, 2 (3%) латиноамериканці, 3 (4%) інші</p>
<p>20. Результати оцінки ефективності</p>	<p>Загальна гемостатична ефективність була оцінена як дуже висока або висока в 99% із 101 оцінюваного випадку лікування.</p>



	<p>Медіана інкрементного IVR, MO vWd:RCof /дл на MO vWd:RCof /кг</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ознаки серйозної кровотечі: 1,5 - Показання при хірургічному втручанні: 1,7 - Показання для профілактики: 0,8 <p>Медіана t1/2 = 6,82 години vWd:RCof.</p>
21. Результати оцінки безпеки	<p>118 НР в 37 пацієнтів. 9 НР, пов'язаних із лікуванням, у 7 пацієнтів. 3 неочікувані НР, пов'язані з лікуванням (периферичний набряк, біль у кінцівках і псевдотромбоцитопенія) у 2 пацієнтів. 14 серйозних НР в 9 пацієнтів.</p>
22. Висновок (резюме)	<p>Це дослідження підтверджує безпеку й ефективність застосування препарату Гемате® П (Humate-P®) для лікування кровотечі та запобігання хірургічним кровотечам у пацієнтів із vWD, при введенні в дозах, подібних до рекомендованих у затверджених на даний момент показаннях про застосування препарату при кровотечі. Профіль безпеки препарату Гемате® П (Humate-P®) був сприятливим, і було повідомлено лише про 3 неочікувані НР, пов'язані з лікуванням. Результати застосування препарату Гемате® П (Humate-P®) для профілактики важко інтерпретувати через малий розмір вибірки; однак препарат Гемате® П (Humate-P®) загалом добре переносився за цим показанням.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza)</p> <p>Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу (повне ім'я)</p>

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}



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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате® П (Haemate® P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, просимо обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким він був зареєстрований або його планується зареєструвати	За повним досьє
5. Назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Фармакокінетичне порівняння серій препарату Гемате П (Humate P, Haemate P), виготовлених оригінальним методом і за допомогою модифікованого процесу виробництва <u>Ідентифікаційний номер дослідження:</u> VI 8.021-7S-501XX
6. Фаза клінічного дослідження	I
7. Період проведення клінічного дослідження	Березень 1985 р. — лютий 1990 р.
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Швеція
9. Кількість учасників дослідження	12
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Порівняти основні фармакокінетичні показники (відповідь, відновлення in vivo та час біологічного напіввиведення) серій препарату Гемате, виготовлених модифікованим методом, із серіями, виготовленими за оригінальним виробничим процесом.
11. Дизайн клінічного дослідження	Відкрите, з активним контролем, ретроспективне та перехресне дослідження.
12. Основний критерій включення	Пацієнти з гемофілією А або хворобою фон Віллебранда, які отримують регулярне лікування препаратом Гемате П (Humate P, Haemate P).
13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	Гемате П Одна в/в інфузія: за потребою (медіана = 13,1 і 19,2 FVIII:C МО/кг для VWD та

	гемофілії А при модифікованому методі) Тривалість оцінювання: ≤ 48 годин
14. Порівнюваний препарат, режим введення та дозування	Одна в/в інфузія: за потребою (медіана = 17,6 і 15,5 FVIII:C МО/кг для VWD та гемофілії А при оригінальному методі
15. Супутня терапія	Не потрібна
16. Критерії оцінювання ефективності	Розрахунок відповіді, розрахунок відновлення in vivo, часу біологічного напіввиведення.
17. Критерії оцінювання безпеки	Небажані реакції
18. Статистичні методи	Н/З
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)	12 (8 пацієнтів із VWD 4 — з гемофілією А) Стать: 6 чоловіків і 5 жінок, для 1 особи стать не зазначена Медіана віку (діапазон): 16,5 (3–42) роки Расова/етнічна приналежність: інформація не надана
20. Результати оцінки ефективності	Порівняно однакові показники ФК. Не спостерігалось жодної різниці у відповіді для FVIII:C і vWf:RCo на Гемате П, вироблений оригінальним або модифікованим способом. <i>Пацієнти з ХфВ</i> Медіана $t_{1/2} = 6,1$ години vWf:RCo для оригінального методу та 9,8 години vWf:RCo для модифікованого методу. Медіана класичного IVR=151,5% vWf:RCo для оригінальних методів і 127,9% vWf:RCo для модифікованого методу. Медіана інкрементного IVR=3,3 (МО vWf:RCo /для) на МО vWf:RCo /кг для оригінального методу та 3,0 (МО vWf:RCo /дл) на МО vWf:RCo /кг для модифікованого методу. <i>Пацієнти з гемофілією А</i> Медіана $t_{1/2} = 15,2$ години FVIII:C для оригінального методу та 11,6 години FVIII:C для модифікованого методу. Медіана класичного IVR=75,3% FVIII:C для оригінального методу і 88,7% FVIII:C для модифікованого методу. Медіана інкрементного IVR=1,5 (МО FVIII:C/дл) на МО FVIII:C/кг для оригінального методу і 2,6 (МО FVIII:C/дл) на МО FVIII:C/кг для модифікованого методу.
21. Результати оцінки безпеки	Протягом цього дослідження не спостерігалось жодної небажаної реакції (НР)
22. Висновок (резюме)	Із цього дослідження можна зробити

	висновок, що незначні зміни в процесі виробництва не вплинули на основні фармакокінетичні властивості препарату Гемате П будь-якою помітною мірою.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza) Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу (повне ім'я)

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}



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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате® П (Haemate® P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	так ■ ні якщо ні, просимо обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким він був зареєстрований або його планується зареєструвати	За повним досьє
5. Назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Порівняльне фармакокінетичне дослідження препаратів Гемате П та Фактор VIII:С П Ідентифікаційний номер дослідження: ВІ 4.022/7MN-101НА-В
6. Фаза клінічного дослідження	Не визначена або не зазначена
7. Період проведення клінічного дослідження	Квітень 1988 р. — січень 1989 р.
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Італія, Швеція, ФРН
9. Кількість учасників дослідження	8 пацієнтів
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Порівняння фармакокінетичних показників препаратів Фактор VIII: С П і Гемате П за допомогою трьох різних аналітичних систем
11. Дизайн клінічного дослідження	Контрольоване, відкрите, перехресне (з періодом вимивання не менше 5 днів) порівняння препаратів Фактора VIII:С П і Гемате П за допомогою кожної з трьох різних аналітичних систем, що проводиться на базі однієї клініки, трьох аналітичних лабораторій
12. Основний критерій включення	Дорослі пацієнти з тяжкою формою гемофілії А (залишкова активність фактора VIII < 1 %), які отримали багато переливань і знаходяться в періоді без кровотеч
13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	Гемате П (FVIII) флакон із сухою речовиною, що містить 1000 МО F VIII:С для розчину в 30 мл води для ін'єкцій Готовий до використання розчин містить: F VIII:С 25 МО/мл vWD:RC ₀ 50–60 МО/мл
14. Порівнюваний препарат, режим введення та дозування	Фактор VIII:С П (F VIII:С) Беріате П флакон із сухою речовиною, що містить 1000 МО

	F VIII:C для розчину в 30 мл води для ін'єкцій Готовий до використання розчин містить: F VIII:C 25 МО/мл $vWD:RCo \leq 10$ МО/мл
15. Супутня терапія	Відсутня
16. Критерії оцінювання ефективності	Кінетика препарату та метод аналізу: період напіввиведення ($t_{1/2}$), площа під кривою концентрація-час (AUC), об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}), кліренс (Cl), середній час утримання (MRT), відновлення <i>in vivo</i> (IVR), відповідь.
17. Критерії оцінювання безпеки	Спонтанні повідомлення про небажані реакції
18. Статистичні методи	Описові та графічні методи; нелінійна регресія та незалежний від моделі підхід
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)	Усі учасники чоловічої статі Медіана віку — 22 роки (діапазон від 14 до 48) Інформація про расову/етнічну приналежність не надавалася
20. Результати оцінки ефективності	Біоеквівалентність препаратів Фактор VIII:C П та Гемате П відображається на площі під кривою концентрація-час та на кінцевому періоді напіввиведення. Кліренс і об'єм розподілу в рівноважному стані виявились дещо більшими для препарату Фактора VIII:C П у порівнянні з Гемате П; однак ці незначні відмінності не вплинули на біоеквівалентність двох лікарських засобів. Двоетапний метод був визнаний ненадійним і невідтворюваним для вимірювання активності фактора VIII і був виключений із цього аналізу.
21. Результати оцінки безпеки	Жодних небажаних реакцій, пов'язаних із застосуванням обох досліджуваних препаратів, не спостерігалось.
22. Висновок (резюме)	Результати дослідження вказують на те, що зміна процесу виробництва, що спричинила значне зниження $vWD:RCo$ у препараті Фактор VIII:C П (Бериате П) порівняно з Гемате П, не вплинула на відновлення <i>in vivo</i> , відповідь або час біологічного напіввиведення.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza) Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу
	(повне ім'я)

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}



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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате® П (Haemate® P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	так ■ ні якщо ні, просимо обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким він був зареєстрований або його планується зареєструвати	За повним досьє
5. Назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Порівняльне фармакокінетичне дослідження препаратів Фактор VIII: С HS і Гемате HS Ідентифікаційний номер дослідження: VI 4.022/7D-102HA
6. Фаза клінічного дослідження	
7. Період проведення клінічного дослідження	Квітень 1988 р. — січень 1989 р.
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Німеччина
9. Кількість учасників дослідження	10
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Метою дослідження було визначити та порівняти відновлення <i>in vivo</i> та час біологічного напіввиведення обох препаратів Фактор VIII:С HS і Гемате HS.
11. Дизайн клінічного дослідження	Рандомізоване, перехресне клінічне дослідження
12. Основний критерій включення	10 чоловіків із помірною та тяжкою формою гемофілії А. Учасників не включали, якщо це було їхнє перше застосування препаратів плазми, вони мали негативні серомаркери гепатиту В, вік до 16 років, інгібітори FVIII:С у плазмі крові, якщо залишкова активність FVIII:С перевищувала 5% від норми.
13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	Гемате П (F VIII) флакон із сухою речовиною, що містить 1000 МО F VIII:С для розчину в 30 мл води для в/в введення. Готовий до використання розчин містить: F VIII:С 25 МО/мл vWD: RCo 50–60 МО/мл
14. Порівнюваний препарат, режим	Фактор VIII:С П (F VIII:С)

введення та дозування	флакон із сухою речовиною, що містить 1000 МО F VIII:C для розчину в 30 мл води для ін'єкцій Готовий до використання розчин містить: F VIII:C 25 МО/мл vWF: RCo 5 10 МО/мл
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінювання ефективності	Тільки параметри ФК
17. Критерії оцінювання безпеки	Небажані реакції
18. Статистичні методи	Не визначені
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)	10 чоловіків із помірною та тяжкою формою гемофілії А. Середній вік — 40,1 року (діапазон від 20 до 62 років). Інформація про расову/етнічну приналежність не повідомлялася
20. Результати оцінки ефективності	Максимальна відповідь і відповідь, визначена за 30 хвилин після ін'єкції, були вищими для Фактора VIII: С HS (середня відповідь \max 2,38 + 0,76; середня відповідь $_{30 \text{ хв}}$ 2,18 ± 0,73), ніж для Гемате HS (середня відповідь \max 1,83 ± 0,82; середня відповідь $_{30 \text{ хв}}$ 1,39 + 0,27). Відмінності не були статистично значущими. Максимальне IVR було значно вищим для Фактора VIII: С HS (93,5 ± 28,5%), ніж для Гемате HS (72,5 ± 31,9%). Середні кінцеві періоди напіввиведення були подібними (15,34 ± 5,58 для Фактора VIII: С HS і 16,17 ± 5,83 год)
21. Результати оцінки безпеки	Усі ін'єкції обох досліджуваних препаратів переносилися добре. Небажаних реакцій на досліджувані продукти не спостерігалось.
22. Висновок (резюме)	Інфузії добре переносилися. Були відзначені відмінності в параметрах ФК 2-х препаратів. Однак показники ФК, виміряні після в/в інфузії, були в межах очікуваних для препаратів плазми FVIII, застосованих для пацієнтів із гемофілією А.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza) Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу (повне ім'я)

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України}

№ 1528 від 27.06.2019 р.}

A handwritten signature in blue ink, located in the bottom right corner of the page. The signature is stylized and appears to be a single name or set of initials.

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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате® П (Haemate® P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	так ■ ні якщо ні, просимо обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким він був зареєстрований або його планується зареєструвати	За повним досьє
5. Назва клінічного дослідження, кодований номер клінічного дослідження	Звіт про безпеку й ефективність застосування препарату Гемате® П (Haemate® P) у канадських пацієнтів із хворобою фон Віллебранда. Ідентифікаційний номер дослідження: VI 8.021/7-CDN-501VW
6. Фаза клінічного дослідження	Ретроспективний збір даних за Програмою екстреного випуску лікарських засобів (EDRP) для препарату Гемате® П (Haemate® P) у канадських пацієнтів із хворобою фон Віллебранда
7. Період проведення клінічного дослідження	Початок роботи Програми екстреного випуску лікарських засобів (EDRP): 22 листопада 1991 р.; припинення збору даних: 30 квітня 1996 р.
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Канада
9. Кількість учасників дослідження	97 — первинна популяція; 96 — вторинна популяція
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Задokumentувати ефективність і безпеку застосування препарату Гемате® П за програмою EDRP у канадських пацієнтів із VWD у період з 22 листопада 1991 року по 30 квітня 1996 року
11. Дизайн клінічного дослідження	Неконтрольований ретроспективний збір даних шляхом пошуку вихідних даних на місці або віддаленого пошуку за допомогою структурованого інтерв'ю за телефоном або факсом
12. Основний критерій включення	Усі пацієнти з vWD, незалежно від їхнього віку та статі, що отримували лікування в

	центрах, схвалених за EDRP. Пацієнти, для яких дані були отримані з вихідних даних, були зараховані в групу «Первинна популяція». Пацієнти, для яких дані були зібрані за допомогою дистанційного пошуку даних, були зараховані в групу «Вторинна популяція»
13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	Загалом 4 557 110 одиниць препарату Гемате® П (Haemate® P або Humate®-P) вводили за допомогою в/в інфузій; для первинної популяції було зроблено 1892 окремих інфузій, кількість окремих інфузій для вторинної популяції точно невідома. Загальна середня кількість препарату Гемате® П (Haemate® P або Humate®-P), введеного при одній інфузії, становила приблизно 29 одиниць (зокрема 28,7 МО FVIII та 72,8 МО vWF:RCo).
14. Порівнюваний препарат, режим введення та дозування	Відсутній
15. Супутня терапія	Не зазначена
16. Критерії оцінювання ефективності	Клінічна ефективність: дуже висока/висока або погана/відсутня Лабораторні параметри ефективності: дія та значення IVR vWF:RCo і FVIII:C
17. Критерії оцінювання безпеки	Небажані реакції
18. Статистичні методи	Описові статистичні методи з використанням медіан і діапазонів
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)	Кількість пацієнтів: 97 Стать: 58 чоловіків і 39 жінок — первинна популяція; 41 чоловік і 55 жінок — вторинна популяція Медіана віку (діапазон): 20 (від 0,4 до 81,1 року) в первинній популяції Расова/етнічна приналежність: інформація не надана
20. Результати оцінки ефективності	Висока або дуже висока клінічна ефективність була досягнута у 95% випадків лікування. При хірургічних втручаннях, кровотечах і профілактичному застосуванні більшість інфузій привели до хорошого або відмінного результату: для 72 з 73 (99%) хірургічних випадків, 332 з 344 (97%) випадків кровотечі та 20 з 20 (100%) профілактичних застосувань ефективність була оцінена як «дуже висока/висока». Лікування «інших» випадків мало хороший або відмінний результат у 80 із 93 (86%) випадків. Найвища частота відповідей, класифікованих як «погана/відсутня», спостерігалася при лікуванні кровотечі серед пацієнтів з vWD III типу (10 з 208 кровотеч



	<p>[5%]) та пацієнтів з «іншим типом vWD» (2 з 27 випадків кровотечі, [7%]). Найнижчий показник ефективності «дуже висока/висока» спостерігався в категорії «інші випадки» (80 із 93 «інших випадків» [86%]). Однак лише у 5 із 93 випадків (5%) ефективність було фактично оцінено як «погана/відсутня»; у решти 8 випадків оцінка клінічної ефективності була «неможливо оцінити» або іноді навіть випадок не передбачав оцінку (наприклад, коли інфузію Гемате® П проводили пацієнтам без кровотечі для оцінки фармакокінетичних показників). Фактично 80 з 85 випадків, які підлягають оцінці (94%), були класифіковані як такі, що мають високу або дуже високу ефективність. Окремий аналіз педіатричної популяції виявив загальну «дуже високу/високу» ефективність для 17 із 17 (100%) випадків застосування в немовлят, 155 із 164 (94, 5%) — у дітей і 76 із 81 (93, 8%) — у підлітків.</p>
<p>21. Результати оцінки безпеки</p>	<p><i>Первинна популяція (n=97)</i> 16 (16%) пацієнтів із небажаними реакціями 4 (4%) із пов'язаними небажаними реакціями 1 (1%) із непов'язаними серйозними небажаними реакціями <i>Вторинна популяція (n=96)</i> 5 (5%) пацієнтів із небажаними реакціями 2 (2%) із пов'язаними небажаними реакціями</p>
<p>22. Висновок (резюме)</p>	<p>У цьому ретроспективному дослідженні, яке охоплює широкий діапазон показань у дітей і дорослих пацієнтів із різними типами vWD, було підтверджено, що препарат Гемате® П є безпечним і ефективним.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис) Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza) Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу (повне ім'я)</p>


{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}

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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате [®] П (Haemate [®] P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <input type="checkbox"/> ні <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, просимо обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким він був зареєстрований або його планується зареєструвати	За повним досьє
5. Назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Клінічний звіт про багатоцентрове дослідження ефективності та фармакокінетики при хворобі фон Віллебранда Ідентифікаційний номер дослідження: 7D-401VW-OB і 8J-401VW-OB
6. Фаза клінічного дослідження	Не визначена / не повідомлялося
7. Період проведення клінічного дослідження	1986 – 1987
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Німеччина та Японія
9. Кількість учасників дослідження	28
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Перевірити клінічну ефективність препарату Гемате П при різних типах vWD та визначити деякі основні показники ФК (класичне IVR і біологічний $t_{1/2}$) FVIII:C, VWF:RCo і VWF:Ag
11. Дизайн клінічного дослідження	Ретроспективне (7D-401VW-OB), проспективне (8J-401VW-OB), відкрите, неконтрольоване
12. Основний критерій включення	Пацієнти із хворобою фон Віллебранда
13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	Гемате П Дозування: Одна або кілька в/в інфузій: за потребою (медіана = 20,8 МО FVIII:C/кг/інфузія Тривалість оцінювання: 1–14 днів
14. Порівнюваний препарат, режим введення та дозування	Відсутній
15. Супутня терапія	Відсутня
16. Критерії оцінювання ефективності	$t_{1/2}$ для VWF:RCo; медіана класичного та інкрементного IVR (відновлення <i>in vivo</i>); гемостаз
17. Критерії оцінювання безпеки	Небажані явища
18. Статистичні методи	Описова статистика
19. Демографічні показники	Дані були зібрані для 27 пацієнтів з vWD



<p>досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)</p>	<p>проспективно для 23 японських пацієнтів і ретроспективно для 5 пацієнтів з Німеччини (10 чоловіків і 18 жінок, віковий діапазон: 1–58 років). Десять пацієнтів отримували інфузії Гемате П лише для визначення ФК, а 18 пацієнтів отримували інфузії додатково для лікування гострої кровотечі або для профілактики. Пацієнт із VWD типу 1, якому спочатку передбачалося отримувати інфузії лише для аналізу ФК, також отримував Гемате П для лікування кровотечі.</p>
<p>20. Результати оцінки ефективності</p>	<p><i>Результати ФК:</i> $t_{1/2}$ для VWF:RCo становив 8,1 години. Медіана класичного й інкрементного IVR дорівнювала 88,5% і 2,16 (МО/дл)/(МО/кг) для FVIII:C, і 61,2% і 1,49 (МО/дл)/(МО/кг) для VWF:RCo.</p> <p><i>Результати оцінки ефективності:</i> Із 74 клінічних оцінок гемостатичної ефективності Гемате П лікарі оцінили 70% як високу, а 30% — як помірну. Однак у деяких випадках співвідношення доза/кг маси тіла було значно нижчим за рекомендоване. Помітне скорочення часу кровотечі спостерігалось в 16 пацієнтів із документально підтвердженим часом кровотечі до та після інфузії.</p>
<p>21. Результати оцінки безпеки</p>	<p>Один пацієнт відчув легке оніміння біля місця інфузії та легкий головний біль після інфузій; проте всі вони минули протягом 1 години без медичного втручання. Інший пацієнт мав невелике зниження кількості тромбоцитів після інфузії; однак зниження було значно меншим, ніж зниження, яке спостерігалось в цього пацієнта в інших випадках.</p>
<p>22. Висновок (резюме)</p>	<p>Препарат Гемате П був безпечним та ефективним для пацієнтів із VWD. Гемате П характеризувався високою гемостатичною ефективністю в більшості оцінок і зменшував час кровотечі в усіх обстежених пацієнтів. Гемате П добре переносився</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис) Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza)</p> <p>Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу (повне ім'я)</p> 

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}

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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате® П (Haemate® P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	так ■ ні якщо ні, просимо обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким він був зареєстрований або його планується зареєструвати	За повним досьє
5. Назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Метою дослідження було визначити відновлення in vivo та переносимість препарату Гемате HS (П), номер серії 280488 Ідентифікаційний номер дослідження: VI 8.021/7MN-201HA-C (частина I):
6. Фаза клінічного дослідження	Не визначена / не повідомлялося
7. Період проведення клінічного дослідження	Дата завершення дослідження: 05 вересня 1988 р.
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Австрія
9. Кількість учасників дослідження	У дослідження було включено чотири пацієнта чоловічої статі віком від 16 до 23 років із тяжкою формою гемофілії А.
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Оцінити ефективність і переносимість нової серії препарату Гемате П, виготовленої за модифікованим методом.
11. Дизайн клінічного дослідження	Проспективне, відкрите, неконтрольоване.
12. Основний критерій включення	У дослідження були включені пацієнти віком від 16 років, які мають тяжку форму гемофілії А (залишкова активність фактора VIII:C менше 1% від норми).
13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	Гемате П Окремі в/в інфузії, близько 20 МО FVIII:C/кг (медіанна доза: 21,1 МО FVIII:C/кг на інфузію), оцінювали протягом 1 години після інфузії
14. Порівнюваний препарат, режим введення та дозування	відсутній
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінювання ефективності	Частковий тромбoplastиновий час (ЧТЧ) і

	відновлення FVIII:C <i>in vivo</i>
17. Критерії оцінювання безпеки	Основні фізіологічні показники, зокрема частота серцевих скорочень, артеріальний тиск і температура тіла.
18. Статистичні методи	Не повідомлялося.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)	Кількість пацієнтів: 4 Стать: Чоловіки Медіана віку: Не повідомлялася Діапазон віку: 16–23 роки Расова/етнічна приналежність: Не повідомлялося.
20. Результати оцінки ефективності	Відновлення <i>in vivo</i> було задокументовано через 30 хвилин і на пікових рівнях фактора VIII:C і коливалося від 23,5 до 83,6% і від 26,1 до 85,5% відповідно. Помітне скорочення патологічно подовжених ЧТЧ спостерігалось після інфузії Гемате HS (П) у всіх чотирьох пацієнтів.
21. Результати оцінки безпеки	У 4 пацієнтів не було виявлено побічних реакцій як реакції на препарат відносно частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та температури тіла.
22. Висновок (резюме)	Нова серія препарату Гемате П безпечна й ефективна у введеній дозі для пацієнтів із гемофілією А.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza) Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу (повне ім'я)

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}

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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате [®] П (Haemate [®] P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	так ■ ні якщо ні, просимо обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким він був зареєстрований або його планується зареєструвати	За повним досьє
5. Назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Клінічне дослідження для серії № 286488 Ідентифікаційний номер дослідження: ВІ 8.021/7MN-201НА-С (частина II)
6. Фаза клінічного дослідження	Фаза I
7. Період проведення клінічного дослідження	Дата завершення дослідження: 10 жовтня 1988 р.
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Німеччина
9. Кількість учасників дослідження	3
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Метою дослідження було визначити відновлення <i>in vivo</i> та переносимість препарату Гемате HS (П), серія № 280488
11. Дизайн клінічного дослідження	Проспективне, відкрите, неконтрольоване клінічне дослідження
12. Основний критерій включення	У дослідження були включені пацієнти віком від 16 років, які мають тяжку форму гемофілії А (залишкова активність фактора VIII:С менше 1% від норми).
13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	Гемате П, номер серії 280488 Окремі в/в інфузії, близько 40 МО ФVIII:С/кг, оцінювали протягом 1 години після інфузії
14. Порівнюваний препарат, режим введення та дозування	Не повідомлялося.
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінювання ефективності	Відповіді (час досягнення пікового значення FVIII і значення FVIII через 30 хвилин) та/або відновлення <i>in vivo</i> FVIII: С
17. Критерії оцінювання безпеки	Основні фізіологічні показники, зокрема частота серцевих скорочень, артеріальний тиск і температура тіла.

18. Статистичні методи	Активність фактора VIII:C у плазмі пацієнтів визначали за допомогою одноетапного та двоетапного тесту на згортання крові.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)	Кількість пацієнтів: 3 з тяжкою формою гемофілії А Стать: Чоловіки Медіана віку: Не повідомлялася Вік: 23, 28 і 52 роки Расова/етнічна приналежність: Не повідомлялося.
20. Результати оцінки ефективності	Кориговане IVR коливалося від 18,92 до 84,92 (%) через 30 хвилин і від 24,62 до 90,09 (%) на піковому рівні, виміряному за одноетапним методом. Двоетапний метод показав різне відновлення в діапазоні від 53,05 до 72,77 (%) через 30 хвилин і від 65,36 до 77,22 (%) на піковому рівні. Введення препарату Гемате HS (П) привело до значного скорочення ЧТЧ у всіх трьох пацієнтів.
21. Результати оцінки безпеки	Не було виявлено небажаних реакцій як реакції на препарат відносно частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та температури тіла.
22. Висновок (резюме)	Клінічне дослідження для документування відновлення, реакції та переносимості препарату Гемате HS (П), номер серії 280488, проводилося за участю трьох пацієнтів чоловічої статі в Центрі вивчення гемофілії в м. Гейдельберг. Лікарський засіб безпечний і ефективний у введених дозі для пацієнтів із гемофілією А.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza) Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу (повне ім'я)

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}



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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате® П (Haemate® P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	так ■ ні якщо ні, просимо обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким він був зареєстрований або його планується зареєструвати	За повним досьє
5. Назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	ПЕРСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ОЦІНКИ ПЕРЕНОСИМОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ КОНЦЕНТРАТІВ ФАКТОРІВ ЗГОРТАННЯ ПЛАЗМИ ПРИ ВРОДЖЕНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ФАКТОРІВ ЗГОРТАННЯ CE 1232 /0 -5001
6. Фаза клінічного дослідження	Післяреєстраційне спостереження
7. Період проведення клінічного дослідження	17 травня 1997 р. — 14 квітня 2003 р.
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Німеччина та Іспанія
9. Кількість учасників дослідження	61 (60 пацієнтів принаймні один раз прийшли на візит подальшого спостереження) Загалом 10 пацієнтів отримували лікування препаратом Гемате П (3 з гемофілією А та 7 із vWD); 43 пацієнти отримували Беріате при гемофільії А; решта мали гемофілію В
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Ефективність, безпека та переносимість щодо: <ul style="list-style-type: none"> • Усунення дефіциту фактора згортання (збільшення активності) • Підтримки клінічного лікування гострого гемостатичного дисбалансу (кровотеча/тромбоз) • Частоти спонтанно викликаних епізодів кровотечі • Вірусної безпеки (при гарантованому

	<p>відповідному подальшому спостереженні)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Підозрюваних небажаних реакцій, пов'язаних із препаратом (зокрема алергічних реакцій) • Негайної переносимості
11. Дизайн клінічного дослідження	<p>Проспективне, відкрите, неконтрольоване, багатоцентрове, мультинаціональне</p>
12. Основний критерій включення	<p>ДІАГНОСТИКА ТА КРИТЕРІЙ ВКЛЮЧЕННЯ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вроджена недостатність фактора згортання крові: <p>Гемофілія, тобто гемофілія А, В, хвороба фон Віллебранда (vWD)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікування виключно концентратом фактора згортання крові, отриманим із плазми, що надається спонсором • Відомі відповідні антитіла/інгібітори до FVII (більше 5 БО) або FIX
13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	<p><i>Лікарські засоби для пацієнтів із гемофілією А</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Концентрат фактора VIII, високої чистоти (торгова назва: Беріате П 250, Беріате П 500, Беріате П 1000) для в/в ін'єкцій / інфузій. • Концентрат фактора VIII і фактора фон Віллебранда (торгова назва: Гемате П 250, Гемате П 500, Гемате П 1000) для в/в ін'єкцій / інфузій. <p><i>Лікарські засоби для пацієнтів із гемофілією В</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Концентрат фактора IX, високої чистоти (торгова назва: Берінін П 300, Берінін П 600, Берінін П 1200 для в/в ін'єкцій / інфузій). • Концентрат фактора IX, моноклонально очищений (торгова назва: Мононін 250, Мононін 500, Мононін 1000 для в/в ін'єкцій / інфузій). • Концентрат фактора IX, середньої чистоти (торгова назва: Фактор IX/X П Берінг 600, Фактор IX/X П Берінг 1200) <p><i>Лікарські засоби для пацієнтів із vWD</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Концентрат фактора VIII і фактора фон Віллебранда (торгова назва: Гемате П 250, Гемате П 500, Гемате П 1000) для в/в ін'єкцій / інфузій.
14. Порівнюваний препарат, режим введення та дозування	<p>Не застосовується</p>
15. Супутня терапія	<p>відсутня</p>
16. Критерії оцінювання ефективності	<p>Оцінка ефективності включала аналіз таких трьох основних кінцевих точок:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. фармакокінетична відповідь на першу дозу (якщо відповідь можна обчислити), що визначається як підвищення функціональних рівнів у плазмі на одиницю дози на кг маси тіла через 30

	<p>хвилин після закінчення введення;</p> <ol style="list-style-type: none"> частота нових позитивних вірусологічних маркерів у всіх пацієнтів з періодом спостереження не менше 84 днів (показники сероконверсії); частота серйозних небажаних реакцій, пов'язаних із препаратами, незалежно від тривалості лікування. <p>Вторинні аналізи мали дослідити кумулятивну частоту кровотеч/тромботичних подій, за можливістю розрізняючи режими профілактичного та терапевтичного лікування.</p>
17. Критерії оцінювання безпеки	<ul style="list-style-type: none"> Підозрювані небажані реакції, пов'язані з препаратом Лабораторні показники безпеки Клінічні показники Збільшення активності фактора згортання Частота кровотеч/тромботичних подій
18. Статистичні методи	Описові статистичні методи
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)	3 пацієнта з гемофілією А отримували препарат Гемате П і 7 — із vWD. Про расову приналежність не повідомлялося.
20. Результати оцінки ефективності	<p>Первинні:</p> <ol style="list-style-type: none"> Відповідь вимірювали у 2 пацієнтів, які отримували препарат Гемате П (1,86 і 1,46%) Протягом 84-денного періоду спостереження не відзначено клінічно значущої сероконверсії. Сероконверсій для ВГС та ВІЛ не спостерігалось. Жодних безпосередніх проблем безпеки не задокументовано. <p>Вторинні: Відповідь при великих кровотечах дуже висока або висока в 51/60 пацієнтів (лише 10 з яких отримували Гемате П). У одного із цих пацієнтів не було відповіді, що ймовірно було пов'язано з тяжкістю кровотечі. Частота спонтанно викликаних епізодів кровотечі була тісно пов'язана з методом лікування, як за потребою, так і з профілактичною метою.</p>
21. Результати оцінки безпеки	<p>Жодних безпосередніх проблем безпеки не було задокументовано.</p> <p>Жодних серйозних небажаних явищ не задокументовано.</p>
22. Висновок (резюме)	<p>Післяреєстраційні дані проспективного спостереження, отримані протягом 6-річного періоду, свідчать про те, що використовувані препарати плазми FVIII та FIX були безпечними й ефективними.</p>

Заявник (власник реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza)

Голова регіонального напрямку
Глобального нормативно-правового відділу
(повне ім'я)

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}



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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате® П (Haemate® P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, просимо обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким він був зареєстрований або його планується зареєструвати	Повний опис застосування лікарського засобу
5. Назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Клінічний звіт про застосування фактора VIII HS при лікуванні пацієнтів із дефіцитом антигемофільного фактора Ідентифікаційний номер дослідження: Prot. 008
6. Фаза клінічного дослідження	I
7. Період проведення клінічного дослідження	1978 – 1982
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Німеччина
9. Кількість учасників дослідження	78 (76 із гемофілією А [включно з 2 носіями гемофілії А] і 2 із VWD)
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Основною метою цього проспективного відкритого неконтрольованого дослідження було перевірити фармакокінетику, ефективність, переносимість і безпеку (зокрема серологію гепатиту) препарату Гемате П. Пацієнти отримували одноразово або багаторазово в/в інфузії за потребою (251–2500 МО FVIII:C на інфузію) та оцінювалися протягом 26 місяців.
11. Дизайн клінічного дослідження	Проспективне, відкрите, неконтрольоване, багатоцентрове.
12. Основний критерій включення	Учасники будь-якого віку (діти та дорослі) з різними типами VWD, які потребують неекстренного хірургічного втручання
13. Досліджуваний лікарський засіб,	Гемате П, у цьому дослідженні

режим введення та дозування	згадується як фактор VIII HS (HS означає «безпечний відносно гепатиту В»). Одноразова або багаторазові в/в інфузії: за потребою (230–2500 МО FVIII:C на інфузію) Тривалість оцінювання: Не повідомлялося.
14. Порівнюваний препарат, режим введення та дозування	Відсутній
15. Супутня терапія	Не визначена
16. Критерії оцінювання ефективності	Основним критерієм оцінки ефективності було визначення кількості фактора VIII, що виділяється в плазмі, по відношенню до введеної дози фактора VIII (відновлення <i>in vivo</i>).
17. Критерії оцінювання безпеки	Основні фізіологічні показники, показники клініко-лабораторних досліджень, небажані реакції, вірусна безпека.
18. Статистичні методи	Відсутні
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)	Загалом включено 78 пацієнтів (11 до групи ФК і 67 до клінічної групи). Серед цих пацієнтів 76 чоловічої статі та 2 — жіночої, віковий діапазон — від 0,6 до 90 років. 20 пацієнтів були молодше 6 років; 12 пацієнтів — у віці від 6 до 10 років. Усі пацієнти у дослідженні фармакокінетики були дорослими (віком 17 років і старше). Із 76 пацієнтів із гемофілією А 74 були чоловіками і 2 — жінками, носіями гемофілії А. Про расову приналежність не повідомлялося.
20. Результати оцінки ефективності	Середній $t_{1/2} = 12,1$ години FVIII:C. Середнє класичне IVR=74,3% FVIII:C. Середнє інкрементне IVR=1,8 (МО FVIII:C/дл), зростання при МО FVIII:C/кг ЧТЧ нормалізований Гемостатична ефективність була оцінена як задовільна в 57 із 67 (85%) пацієнтів щодо гемофільної кровотечі, профілактики повторної кровотечі або хірургічного втручання.
21. Результати оцінки безпеки	Серологія: 22 пацієнти спостерігалися понад 3 місяці, 14 пацієнтів — понад 6 місяців. Сероконверсій на вірус гепатиту В (ВГВ) у пацієнтів під час серологічного спостереження не було. У одного пацієнта була діагностована сероконверсія на аніктеричний вірус гепатиту А (ВГА), не-ВГВ гепатиту, що вважалося не пов'язаним з інфузією препарату Гемате П. Клінічно значущих даних щодо основних

	фізіологічних показників не надходило. У жодного пацієнта не спостерігалось небажаних реакцій.
22. Висновок (резюме)	Було підтверджено, що препарат Гемате П є безпечним та ефективним засобом лікування гемофілії А.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza) Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу (повне ім'я)

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ
України № 1528 від 27.06.2019 р.}

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 дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Гемате® П (Haemate® P)
2. Заявник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
3. Виробник	«ЦСЛ Берінг ГмбХ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, просимо обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким він був зареєстрований або його планується зареєструвати	За повним досьє
5. Назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Визначення анти-ВІЛ-1 та анти-ВІІЕ сероконверсії в пацієнтів з гемофілією А або хворобою фон Віллебранда після терапії препаратом Гемате П Ідентифікаційний номер дослідження: VI 8.021 /7D-302HA-OB
6. Фаза клінічного дослідження	Післяреєстраційне
7. Період проведення клінічного дослідження	Квітень 1985 р. — травень, липень 1988 р.
8. Країни, в яких проводилося клінічне дослідження	Німеччина, Австрія
9. Кількість учасників дослідження	155
10. Мета та вторинні кінцеві точки клінічного дослідження	Дослідження було розпочато як ретроспективне та проводилося проспективно протягом 3 років, щоб оцінити, чи запобігають передачі ВІЛ методи вірусної інактивації (нагрівання у водному розчині при 60 °C протягом 10 годин).
11. Дизайн клінічного дослідження	Комбіноване проспективне та ретроспективне, відкрите, неконтрольоване
12. Основний критерій включення	Пацієнти з гемофілією А та хворобою фон Віллебранда
13. Досліджуваний лікарський засіб, режим введення та дозування	Гемате П та інші препарати плазми Одна або кілька в/в інфузій: за потребою (медіана = 17 100 МО FVIII:C /пацієнт) Тривалість ≤ 110 місяців
14. Порівнюваний препарат, режим	Контрольна група складалася з 99

введення та дозування	пацієнтів, які до 1984 року отримували концентрати фактора VII без термічної обробки, внутрішньовенний спосіб введення
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінювання ефективності	Не проводилося
17. Критерії оцінювання безпеки	Анти-ВІЛ сероконверсія
18. Статистичні методи	Відсутні
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, расова приналежність тощо)	155 (99 додатково як історична контрольна група) Чоловіки та жінки Медіана віку: 3 роки Віковий діапазон: 0,2–82 роки Расова приналежність: не повідомлялося <i>Примітка: 145 учасників із гемофілією А, 10 — із vWD.</i>
20. Результати оцінки ефективності	Не проводилося
21. Результати оцінки безпеки	Випадки сероконверсії до ВІЛ відсутні. Анти-ВІЛ сероконверсію було задокументовано в 58 (59%) пацієнтів з історичної контрольної групи, які отримували непастеризовані продукти. Інформація про небажані реакції не збиралася.
22. Висновок (резюме)	У цьому дослідженні було зроблено висновок, що замісна терапія пастеризованими концентратами фактора VIII, підданими термічній обробці при 60 °C протягом 10 годин у водному розчині, по суті є безпечною та не несе ризику передачі ВІЛ.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) Алексіс Мендоза (Alexis Mendoza) Голова регіонального напрямку Глобального нормативно-правового відділу (повне ім'я)

{Процедура доповнена новою редакцією додатка 30 відповідно до Наказу МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 р.}

Annex 30
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration (Re-
Registration) and for Expert Evaluation
of Materials about Introduction of
Changes to Registration Materials
during the Validity Period of
Registration Certificate (item 4 section
IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Immunological and virological status of patients with hemophilia A or von Willebrand's disease treated with Haemate P Study identifier: BI 8.021 /7A-401HA-OB
6. Phase of clinical trial	IV
7. Period of clinical trial	January 1983 – March 1989
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Austria
9. Number of trial subjects	25 patients
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	The primary objective of this prospective, open-label, uncontrolled study was to compare the immunologic and virologic status between patients treated exclusively with Haemate P and those treated with other plasma-derived substances in the past or during the observation time. Patients received single or multiple i.v. infusions as required and were evaluated for up to 2 years.
11. Clinical trial design	Prospective, open label, uncontrolled study Dosing: Multiple dosing Nature of Efficacy assessed: Acute bleeding
12. Main inclusion criteria	Patients with Haemophilia A, von Willebrand Disease (vWD), and inhibitor Haemophilia A
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Haemate® P Other plasma derivatives (non-heated)
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	N/A
15. Concomitant therapy	N/A
16. Criteria for evaluation efficacy	Haemostatic efficacy



17. Criteria for evaluation safety	Inhibitors against Factor VIII:C Infection with hepatitis B virus (HBV) or HIV virus Any other AEs related to drug product
18. Statistical methods	N/A
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	25 patients were enrolled in the study, of whom 13 were treated exclusively with Haemate P and 12 with Haemate P in addition to other plasma-derived products. Both men and women were included, ranging in age from 1 week to 20 years. Of the 25 patients, 20 had hemophilia A, 1 had mild VWD, 3 had inhibitor hemophilia A, and 1 did not have a diagnosis. Race was not reported.
20. Efficacy results	Efficacy and tolerability was evaluated in 17 patients at a single time point following infusion. It was judged to be good in 15 patients; in 1 patient with VWD and 1 with inhibitor hemophilia A, hemostatic efficacy was rated as moderate.
21. Safety results	There were no cases of seroconversion for HBV or HIV-1 in 13 previously untreated patients who received only Haemate P; 7 patients had HBV antibodies traced back to vaccinations. Of the 12 patients who had been pre-treated with non-pasteurized plasma-derived products, 1 patient displayed HBV antibodies while his vaccination status could not be verified; 2 patients with detectable HBV antibodies in this group had previously received HBV vaccinations. Of the other 9 patients pre-treated with non-pasteurized products, 4 had positive HBV seromarkers upon admission to the study. Of the 21 patients evaluated for HIV-1 status, 2/12 patients previously treated with blood products other than Haemate P tested positive for HIV-1 antibodies. There were no AEs in 15 out of 17 patients evaluated; 1 patient developed antibodies to FVIII and 1 died due to intracranial bleeding.
22. Conclusion (summary)	Haemate P was safe and effective in patients with hemophilia A. No patients treated exclusively with Haemate P had any seroconversions for HBV or HIV-1. In contrast, 2 patients receiving additional plasma-derived products other than Haemate P developed HIV-1 antibodies.
Applicant (registration certificate holder)	



	<p>(signature)</p> <p>DocuSigned by: <i>Alexis Mendoza</i> B4CEC098AF4E4B9...</p> <p>Alexis Mendoza</p> <p>Head Region Intercontinental Global Regulatory Affairs (full name)</p>
--	---

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



Annex 30

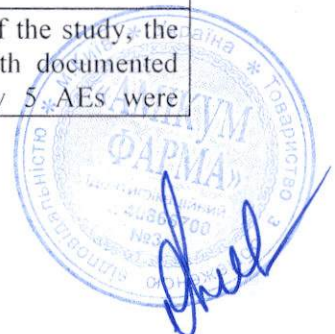
to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	An Open-Label, Multicenter Study on Efficacy and Safety of Von Willebrand Factor / Factor VIII Complex (Human), Dried, Pasteurized (BI 8.021) in Surgical Patients with Von Willebrand's Disease Study identifier: BI 8.021_4001
6. Phase of clinical trial	IV (III in France)
7. Period of clinical trial	October 03, 2001 to July 02, 2003
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Italy, Germany, France, Austria, Spain, Sweden, Denmark, UK, Brazil
9. Number of trial subjects	29
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> To document the pharmacokinetics and the capability of the plasma-derived BI 8.021 to effectively correct the coagulation defect in various types of VWD. To obtain further information on dosing as well as on safety and tolerability of BI 8.021 in subjects with VWD.
11. Clinical trial design	Prospective, open-label, non-controlled.
12. Main inclusion criteria	Subjects aged \geq 5 years with VWD requiring elective surgery under cover of VWF/FVIII replacement therapy.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Haemate P <i>PK phase:</i> Single IV infusion: ~80 IU VWF:RCo/kg <i>Surgical phase:</i> as required (median = 238.5 IU VWF:RCo/kg for minor surgery, and 448.5 IU VWF:RCo/kg for major surgery)



	Duration of evaluation: As required after surgery.
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	none
15. Concomitant therapy	None required, most frequent include anesthetics(23), analgesics (21), antihemorrhagics (21), psycholeptics (19), systemic anti-bacterials (17)
16. Criteria for evaluation efficacy	<i>Pharmacokinetic parameters:</i> Response and <i>in vivo</i> recovery of VWF:RCo, VWF:Ag, FVIII:C and CBA; half-life, AUC, clearance, MRT, Vss of VWF:RCo, VWF:Ag and CBA; time course of FVIII:C post-infusion levels; VWF multimers. <i>Efficacy parameters (surgical part):</i> Physician's assessment of clinical efficacy; transfusion requirements; bleeding time (optional for children)
17. Criteria for evaluation safety	Vital signs, laboratory parameters, adverse events.
18. Statistical methods	Descriptive statistics.
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<i>PK phase:</i> 29 Sex: 9 male, 20 female Median Age: 46 years Age Range: 5-81 years Race/ethnicity 26 Caucasian, 3 Asian Type of VWD: 10 Type 1, 10 Type 2A, 1 Type 2M, 8 Type 3 <i>Surgical phase:</i> 28 subjects Other details not provided.
20. Efficacy results	Effective hemostasis was achieved in all cases; hemostatic efficacy as assessed by the investigator at the end of the study (Day 14) was <i>excellent</i> or <i>good</i> in all cases (25/25 [100%] patients). The investigator's assessment was <i>moderate</i> in 1 Type 3 VWD patient at only 1 time point (immediately following surgery). Prolonged bleeding time was completely corrected in 9, partially corrected in 13 subjects. Mean VWF:RCo levels after surgery and during the first 3 maintenance infusions ranged between 60-70% before and 165 to 170 after infusion. Dose-linearity of VWF:RCO was demonstrated over a wide range of doses. Median half life for all subjects was 6.3 hours (range 1.1 to 14.1 hours).
21. Safety results	Due to the surgical setting of the study, the total number of subjects with documented AEs was high (75%). Only 5 AEs were



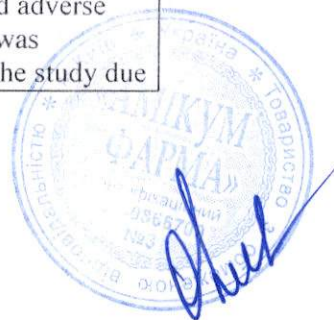
Annex 30
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration (Re-
Registration) and for Expert Evaluation
of Materials about Introduction of
Changes to Registration Materials
during the Validity Period of
Registration Certificate (item 4 section
IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	PHARMACOKINETIC STUDY OF THE USE OF HUMATE-P®, ANTIHEMOPHILIC FACTOR (HUMAN) DRIED, PASEURIZED, IN PATIENTS WITH VON WILLEBRAND DISEASE Study No. AP 7000-201
6. Phase of clinical trial	I
7. Period of clinical trial	October 01, 1996 – August 31, 1999
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	Total 10 patients, 4 of them received successively both formulations of Humate-P® (previous and current), 6 the current formulation only.
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	To evaluate the clinical safety and pharmacokinetics of Humate-P®, administered to patients with von Willebrand disease, as demonstrated by low pre-infusion plasma levels of Ristocetin Cofactor (RiCof), vWfAntigen (vWfAg) and FVIII activity (FVIII:C)
11. Clinical trial design	Prospective, open, single-center, non-controlled study.
12. Main inclusion criteria	Clinical and laboratory diagnosis of vWD (reduced levels of RiCof, vWfAg and FVIII:C)
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Humate-P®* Single i.v. infusions: (mean = 80 IU VWF:RCo/kg (32.6 FVIII:C/kg) Duration of evaluation: ≤50 hours



	<i>*The formulation of Humate-P® was modified during the study. The lots produced by the different manufacturing methods did not differ appreciably in their composition. In the interim report the two different formulations were named "original" and "modified". However, in the final report the two formulations were named "previous" and "current" as this was considered an improved choice of words.</i>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	none
15. Concomitant therapy	All medicines taken within one month prior to and during the study was to be documented
16. Criteria for evaluation efficacy	PHARMACOKINETIC PARAMETERS: <i>In vivo</i> recovery, half-life, AUC, time course of values, mean residence time, clearance, volume of distribution at steady state for RiCof and vWE Ag. For FVIII:C <i>in vivo</i> recovery and time course of values was assessed. FURTHER PARAMETERS: vWf multimer analysis, bleeding time
17. Criteria for evaluation safety	Adverse events, vital signs, abnormal laboratory values required investigator comment, viral markers serology (HAV, KBV, HCV, HN and parvovirus B 19)
18. Statistical methods	The pharmacokinetic analysis was performed by nonlinear regression using the program package HOEREP-PC (version 2.00.14). The profiles of RiCof and vWf:Ag in the plasma were described by a monoexponential function corresponding to an open one-compartment model The analysis was performed descriptively.
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Total subjects: 10 (4 of them received successively both formulations of Humate-P® (previous and current), 6 the current formulation only). Sex: 2 males and 8 females Age (Median and range): 39 (14-70) years Race/ethnicity: not provided vWD type: 3 patients had type I, 5 type II and 2 type III vWD.
20. Efficacy results	Median $t_{1/2}$ = 10.3 hours (range 6.4 to 18.6) VWF:RCo; 15.6 hours VWF:Ag (range 11.1 to 27.9) Median classic IVR=71% VWF:RCo; 69% VWF:Ag Median incremental IVR=1.89 (IU VWF:RCo/dL) per IU VWF:RCo/kg; 1.88 (IU VWF:Ag/dL) per IU VWF:Ag/kg. Prolonged bleeding times corrected in all patients at either 1 or 6 hours post-infusion.
21. Safety results	No serious, severe or unexpected adverse events occurred, and no patient was prematurely discontinued from the study due



	to an adverse event. Two patients had a total of seven mild adverse events reported.
22. Conclusion (summary)	This study summarizes findings based on 10 vWD patients who received the current formulation of Humate-P®. Four of these patients were also treated with the previous formulation. The PK parameters were in good agreement with other PK studies. The study product was well tolerated in all patients enrolled in the study.
Applicant (registration certificate holder)	<hr/> <p>(signature)</p> <p>Alexis Mendoza</p> <p>Head Region Intercontinental Global Regulatory Affairs</p> <p>(full name)</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



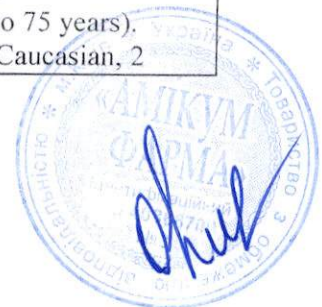
Annex 30
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration (Re-
Registration) and for Expert Evaluation
of Materials about Introduction of
Changes to Registration Materials
during the Validity Period of
Registration Certificate (item 4 section
IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor / von Willebrand Factor Complex (Haemate-P®) Using Individualized Dosing in Pediatric and Adult Surgical Subjects with von Willebrand Disease Study identifier: AP 7000/1_4002
6. Phase of clinical trial	IV
7. Period of clinical trial	July 17, 2002 to May 16, 2006
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA, EU (Poland, Austria)
9. Number of trial subjects	42 in total (with PK dose), 35 with surgery
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> To demonstrate the efficacy and safety of Haemate-P® in preventing excessive bleeding in pediatric and adult surgical subjects with VWD using individualized dosing based on VWF:RCo and FVIII:C monitoring. To document the pharmacokinetics of Haemate-P® in pediatric and adult subjects with various types of VWD. To document the intra- and inter-subject variability in IVR per 1 IU VWF:RCo over the range of doses (IU/kg) administered To document the capability of Haemate-P® to normalize the coagulation defect in VWD as demonstrated by an increment of the plasma activity of VWF:RCo and FVIII:C.



	<ul style="list-style-type: none"> To analyze the actual dosage and duration of treatment in surgical procedures. To analyze the actual dosage and duration of treatment in VWD Type 1, 2 and 3 subjects. To explore the correlation among VWF:RCo levels, closure time (PFA), FVIII:C levels, CBA and clinical efficacy.
11. Clinical trial design	Prospective, open-label, non-controlled, multicenter
12. Main inclusion criteria	Subjects of any age (pediatric and adult) with various types of VWD undergoing non-emergency surgical procedures
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>Haemate-P</p> <p><i>PK phase</i></p> <p>Single IV infusion: ~60 IU VWF:RCo/kg</p> <p><i>Surgical phase</i></p> <p>As required (median = 64 IU VWF:RCo/kg for oral surgery, 292 IU VWF:RCo/kg for minor surgery, and 241 IU VWF:RCo/kg for major surgery)</p> <p>Duration of evaluation: As required after surgery</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	none
15. Concomitant therapy	None specified
16. Criteria for evaluation efficacy	<p><i>Pharmacokinetic parameters: in vivo</i> recovery of VWF:RCo, VWF:Ag, and FVIII:C (incremental and in %); half-life, AUC, clearance, MRT, V_{ss} of VWF:RCo, VWF:Ag; time course of FVIII:C and CBA post-infusion levels; VWF multimers</p> <p><i>Efficacy parameters (surgical part):</i> Investigator's assessment of hemostatic efficacy immediately after the completion of the surgical procedure, 24 hours after the last Haemate-P[®] infusion (the primary endpoint), and at 14 days after surgery; transfusion requirements; predicted and estimated blood loss.</p>
17. Criteria for evaluation safety	Vital signs, laboratory parameters, adverse events, viral safety
18. Statistical methods	Descriptive statistics. Two-sided 95% confidence limits according to Blyth-Still-Cassella for the proportion of subjects rated as "good/excellent" by the investigator with respect to overall hemostatic efficacy.
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p><i>PK Phase</i></p> <p>Number of subjects: 42</p> <p>Sex: 14 male and 28 female</p> <p>Median age (range): 21 (1 to 75 years).</p> <p>Race/ethnicity: 31(73.8%) Caucasian, 2</p>



	(4.8%) Black 2(3%), 1 (2.4%) Asian, 7 (16.7%) Hispanic, 1 (2.4%) Other
20. Efficacy results	<p>Hemostatic efficacy rated as excellent or good in 91% of subjects on day of surgery, and in 100% 14 days after surgery.</p> <p>Median IVR value of VWF:RCo was 2.4%. One unit of VWF:RCo leads to an increase in VWF:RCo plasma level of about 1.5%. The same trend can be seen in the median IVR value of FVIII:C (2.7%), where in general an increase of 2% can be expected.</p> <p>Median effective half-life was 6.8 h (range 0.2 - 74.9 h), while the median elimination half-life of VWF:RCo was found to be 11.7 h (range 3.5 - 74.9 h).</p>
21. Safety results	<p>No seroconversions for HAV, HBV, HCV, or B19V</p> <p><i>PK phase</i> 3 (7%) subjects with AEs 3 (7%) with related AEs</p> <p><i>Surgical phase</i> 30 (86%) subjects with AEs 3 (9%) with related AEs 5 (14%) with SAEs</p>
22. Conclusion (summary)	<p>Haemate-P[®] is safe and effective in preventing excessive bleeding during and after surgery in VWD subjects undergoing a variety of surgical procedures. PK-based dosing is feasible and effective in individualizing dosing prior to, and immediately after, surgery. However, since PK-based dosing is not practical in the actual management of VWD subjects outside the parameters of clinical trials, this study demonstrates that Haemate-P[®] is safe and effective when administered at doses up to 130 IU/kg in subjects with all types of VWD undergoing procedures ranging from simple tooth extraction to neurosurgical or orthopedic procedures.</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p>(signature) Alexis Mendoza</p> <p>Head Region Intercontinental Global Regulatory Affairs (full name)</p>

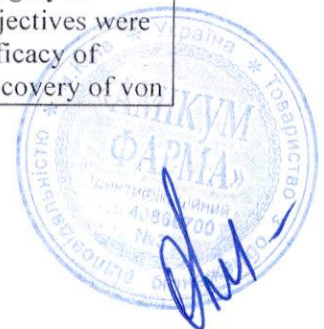
{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



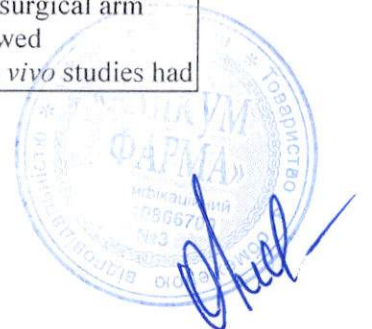
Annex 30
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration (Re-
Registration) and for Expert Evaluation
of Materials about Introduction of
Changes to Registration Materials
during the Validity Period of
Registration Certificate (item 4 section
IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Clinical study of Humate-P® for serious, life- or limb-threatening bleeding or emergency surgery in subjects with von Willebrand Disease (vWD) Study Identifier: AP 7000/1-4001
6. Phase of clinical trial	IIIb
7. Period of clinical trial	November 03, 1998 to August 19, 1999
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA, Puerto Rico
9. Number of trial subjects	A total of 71 subjects were enrolled in the study. Of these subjects, 14 were enrolled more than once (2 to 8 times), resulting in 104 treatment events (53 serious bleeding, 42 surgical, and 9 prophylaxis events). Subjects who enrolled more than once may have received study medication for more than 1 type of indication and/or had more than 1 treatment event in the same indication.
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	The primary objective of this study was to demonstrate the safety of Humate-P® in subjects with vWD in 1) serious, life- or limb-threatening bleeding situations and 2) urgent and necessary surgery. This study was expanded to include compassionate use of Humate-P in subjects who, in the investigator's clinical judgement, needed prophylactic Humate-P to treat bleeding or prevent rebleeding following surgery or bleeding episode. Secondary objectives were assessment of the hemostatic efficacy of Humate-P and of the biologic recovery of von



	Willebrand factor:ristocetin cofactor (vWF:RCof) activity in bleeding situations.
11. Clinical trial design	Open-labeled, prospective, nonrandomized, uncontrolled, and multi-center study
12. Main inclusion criteria	Male or female subjects of any age with a diagnosis of congenital vWD, in which desmopressin was known or suspected to be inadequate. Subjects were expected to respond to exogenously administered vWF and have a need for urgent or emergent necessary surgery -OR a life- or limb-threatening hemorrhage. Although not planned in the protocol, subjects who, in the investigator's judgement, required prophylactic treatment and who had the potential for rebleeding that required continued Humate-P treatment following surgery or bleeding episode also were allowed to enroll.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Humate-P Dosing: Single i.v. infusions (loading dose): 60-80 IU VWF:RCo/kg, with subsequent maintenance infusions between 40 and 60 IU VWF:RCo/kg every 8-12 hours for 3 days (further infusions could be given up to 7 days). Duration of evaluation: 3-7 days
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	none
15. Concomitant therapy	None required
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>EFFICACY PARAMETERS included the investigator's assessment of hemostatic efficacy (excellent/good, fair/poor, or none) of study medication and biologic recovery of vWF:RCof in the bleeding state. Additional efficacy assessments were measurements of study medication infusion, including actual versus anticipated numbers of infusions and days with treatment, and occurrence of visible hemorrhages.</p> <p>PHARMACOKINETIC PARAMETERS: vWD laboratory testing or presurgery <i>in vivo</i> recovery determination was completed only if the subjects did not receive any plasma or plasma components or plasma-derived or recombinant coagulation factors, other than study medication, within 48 hours prior to the study medication infusion. Subjects in the serious bleeding and prophylaxis arms had vWD laboratory testing (peak and trough levels [recovery]) performed for the first infusion only. Subjects in the surgical arm whose medical condition allowed participation in pre-surgery <i>in vivo</i> studies had</p>



	<p>blood samples drawn in a non-bleeding state for pre and post-infusion for assessment of vWF:RCof levels. The presurgery in vivo recovery parameters area under the curve (AUC), clearance (Cl), volume of distribution (Vss), and elimination half-life ($t_{1/2}$) were determined for vonWillebrand factor antigen (vWF:Ag) and vWF:RCof. Standardized AUC, Cl, and Vss also were calculated. Subjects in the surgical arm also had postsurgical vWD laboratory testing (peak and trough testing) performed after each dose in the first 24 hours (Day 1 [day of surgery]), after 1 daily dose on Days 2 and 3, and after 1 daily dose every other day for the duration of time the subject received study medication up to Day 8.</p>
17. Criteria for evaluation safety	<p>Adverse events (AEs), physical examinations, including height and weight, and vital signs. The incidence of unexpected and treatment-related AEs was the primary safety variable.</p>
18. Statistical methods	<p>All statistical analyses were descriptive. No formal statistical testing was performed.</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p>Number of subjects: 71 Sex: 34 male and 37 female Median age (range): 39 (0.3 to 82 years). Race/ethnicity: 61 (86%) Caucasian, 5 (7%) black, 2(3%) Hispanic, 3 (4%) other</p>
20. Efficacy results	<p>Hemostatic overall efficacy was rated as excellent or good in 99% of the 101 evaluable treatment events. Median incremental IVR, IU VWF:RCo/dL per IU VWF:RCo/kg -Serious bleeding indication: 1.5 -Surgical indication: 1.7 -Phylaxis indication: 0.8 Median $t_{1/2}$ = 6.82 hours VWF:RCo.</p>
21. Safety results	<p>118 AEs in 37 patients. 9 treatment-related AEs in 7 patients. 3 unexpected, related AEs (peripheral edema, extremity pain, and pseudo-thrombocytopenia) in 2 patients. 14 serious AEs in 9 patients.</p>
22. Conclusion (summary)	<p>This study supports the safety and efficacy of Humate-P® for the treatment of bleeding and the prevention of surgical hemorrhage in subjects with vWD administered at doses similar to those recommended in the currently approved product information for bleeding. The safety profile of Humate-P® was favorable, with only 3 unexpected, related AEs reported. The results of the use of Humate-P® for prophylaxis are difficult to</p>



	interpret because of the small sample size evaluated; however, Humate-P [®] was generally well tolerated in this indication.
Applicant (registration certificate holder)	<hr/> <p>(signature) Alexis Mendoza</p> <p>Head Region Intercontinental Global Regulatory Affairs (full name)</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



Annex 30

to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Humate P (Haemate P) pharmacokinetic comparison of batches produced with the original method and with modified manufacturing process <u>Study identifier: BI 8.021-7S-501XX</u>
6. Phase of clinical trial	I
7. Period of clinical trial	March 1985 - February 1990
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Sweden
9. Number of trial subjects	12
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	To compare basic pharmacokinetic variables (response, in vivo recovery and biological half-life time) of Haemate batches manufactured with a modified method with the batches produced according to the original manufacturing process.
11. Clinical trial design	Open-label, active controlled, retrospective, and crossover study.
12. Main inclusion criteria	Patient with haemophilia A or v Willebrand's disease receiving regular treatment with Humate P (Haemate).
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Haemate P Single IV infusion: as required (median = 13.1 and 19.2 FVIII:C IU/kg for VWD and hemophilia A for modified method) <u>Duration of evaluation: ≤ 48 hours</u>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Single IV infusion: as required (median = 17.6 and 15.5 FVIII:C IU /kg for VWD and hemophilia A for original method)



15. Concomitant therapy	None required
16. Criteria for evaluation efficacy	Calculation of the response, calculation of the in vivo recovery, biological half-life time.
17. Criteria for evaluation safety	Adverse events
18. Statistical methods	N/A
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	12 (8 patients with VWD and 4 with hemophilia A) Sex: 6 males and 5 females, 1 not documented Median age (range): 16.5 (3-42) years Race/ethnicity: not reported
20. Efficacy results	Comparable PK variables. No difference were observed in the response for FVIII:C and vWF:RCo to Haemate P produced with the original method or with the modified process. <i>VWD patients</i> Median $t_{1/2}$ = 6.1 hours VWF:RCo for original method, and 9.8 hours VWF:RCo for modified method. Median classic IVR=151.5% VWF:RCo for original methods and 127.9% VWF:RCo for modified method. Median incremental IVR=3.3 (IU VWF:RCo/dL) per IU VWF:RCo/kg for original method and 3.0 (IU VWF:RCo/dL) per IU VWF:RCo/kg for modified method. <i>Hemophilia A patients</i> Median $t_{1/2}$ = 15.2 hours FVIII:C for original method, and 11.6 hours FVIII:C for modified method. Median classic IVR=75.3% FVIII:C for original method and 88.7% FVIII:C for modified method. Median incremental IVR=1.5 (IU FVIII:C/dL) per IU FVIII:C/kg for original method and 2.6 (IU FVIII:C/dL) per IU FVIII:C/kg for modified method.
21. Safety results	No adverse events (AEs) were observed within this study
22. Conclusion (summary)	From this study, it can be concluded that the small change in the manufacturing process did not affect the basic pharmacokinetic properties of Haemate P in any appreciable extent.
Applicant (registration certificate holder)	(signature) Alexis Mendoza Head Region Intercontinental



	Global Regulatory Affairs (full name)
--	--

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



Annex 30
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration (Re-
Registration) and for Expert Evaluation
of Materials about Introduction of
Changes to Registration Materials
during the Validity Period of
Registration Certificate (item 4 section
IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Comparative pharmacokinetic study on Haemate P and Factor VIII:C P Study Identifier: BI 4.022/7MN-101HA-B
6. Phase of clinical trial	Not defined or reported
7. Period of clinical trial	April 1988 – January 1989
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Italy, Sweden, West Germany
9. Number of trial subjects	8 patients
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Comparison of pharmacokinetic variables of Factor VIII: C P and Haemate P by three different analytical assay systems
11. Clinical trial design	One clinic, three analyzing laboratories, controlled, open, crossover (with at least 5 days of washout period) comparison of Factor VIII:C P and Haemate P by each of the three different assay systems
12. Main inclusion criteria	Adult multi-transfused patients with severe haemophilia A (residual factor VIII activity < 1 %), in bleeding-free interval
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Haemate P (F VIII) bottle with dry substance containing 1000 I.U. F VIII:C to be dissolved in 30 ml water for inj. Ready to use solution contains: F VIII:C 25 IU/ml vWF: RCoF 50-60 IU/ml
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Factor VIII:C P (F VIII:C) Beriate P bottle with dry substance containing 1000 I.U. F VIII:C to be dissolved in 30 ml water for inj. Ready to use solution contains: F VIII:C 25 IU/ml vWF:RCoF \leq 10 IU/ml



15. Concomitant therapy	None
16. Criteria for evaluation efficacy	Kinetics per drug and assay method: half-life ($t_{1/2}$), area under the concentration-time curve (AUC), volume of distribution at steady state (V_{ss}), clearance (Cl), mean residence time (MRT), in vivo recovery (IVR), response.
17. Criteria for evaluation safety	Spontaneous reporting of adverse reactions
18. Statistical methods	Descriptive and graphical methods; non-linear regression and model -independent approach
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	All male Median age 22 years (range 14 to 48) Race/ethnicity not provided
20. Efficacy results	Bioequivalence in terms of Factor VIII:C P and Haemate P could be shown with regard to the area under the concentration-time curve and the terminal half- life. Clearance and steady-state volume of distribution appeared to be slightly larger for Factor VIII:C P, compared to Haemate P; however, bioequivalence of the two products was not affected by these minor differences. The two-stage method was found to be unreliable and unreproducible for measuring the factor VIII activity and was excluded from this analysis.
21. Safety results	No adverse events related to either of the study drugs were observed.
22. Conclusion (summary)	The results of the study indicate that the change in the manufacturing process resulting in considerably reduced vWF:RCoF in Factor VIII:C P (Beriate P) as compared to Haemate P did not appreciably affect the <i>in vivo</i> recovery, the response or the biological half- life.
Applicant (registration certificate holdewr)	(signature) Alexis Mendoza Head Region Intercontinental Global Regulatory Affairs (full name)

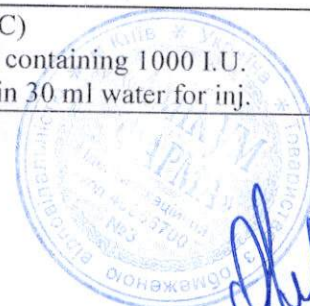
{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



Annex 30
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration (Re-
Registration) and for Expert Evaluation
of Materials about Introduction of
Changes to Registration Materials
during the Validity Period of
Registration Certificate (item 4 section
IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Comparative pharmacokinetic study on Factor VIII: C HS and Haemate HS Study identifier: BI 4.022/7D-102HA
6. Phase of clinical trial	
7. Period of clinical trial	April 1988 – January 1989
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Germany
9. Number of trial subjects	10
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	The aim of the study was to determine and compare the <i>in vivo</i> recoveries and biological half-life times of both preparations of FACTOR VIII:C HS and Haemate HS.
11. Clinical trial design	Randomized cross – over clinical trial
12. Main inclusion criteria	10 male patients with severe and moderate haemophilia A. Excluded if this was their first exposure to plasma derivatives; had negative seromarkers of hepatitis B, age under 16 years, inhibitors against FVIII:C in patient's plasma; residual FVIII:C activity over 5% of normal.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Haemate P (F VIII) bottle with dry substance containing 1000 I.U. F VIII:C to be dissolved in 30 ml water for IV injection. Ready to use solution contains: F VIII:C 25 IU/ml vWF: RCoF 50-60 IU/ml
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Factor VIII:C P (F VIII:C) bottle with dry substance containing 1000 I.U. F VIII:C to be dissolved in 30 ml water for inj.



	Ready to use solution contains: F VIII:C 25 IU/ml vWF:RCoF 5 10 IU/ml
15. Concomitant therapy	none
16. Criteria for evaluation efficacy	PK parameters only
17. Criteria for evaluation safety	Adverse reactions
18. Statistical methods	Not defined
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	10 males with severe to moderate hemophilia A. Mean age was 40.1 years (range 20 to 62 years). Race/ethnicity not reported
20. Efficacy results	The maximal response and response calculated at 30 minutes after the injection was higher for Factor VIII: C HS (mean response _{max} 2.38 ± 0.76 ; mean response _{30min} 2.18 ± 0.73) than for Haemate HS (mean response _{max} 1.83 ± 0.82 ; mean response _{30min} 1.39 ± 0.27). The differences were not statistically significant. The IVR max was considerably higher for Factor VIII: C HS ($93.5 \pm 28.5\%$) than for Haemate HS ($72.5 \pm 31.9\%$). Mean terminal half-lives were similar (15.34 ± 5.58 for Factor VIII: C HS and 16.17 ± 5.83 h)
21. Safety results	All injections of both tested preparations were well tolerated. No adverse reactions to the tested products were observed.
22. Conclusion (summary)	The infusions were well tolerated. There were PK parameter differences noted between the 2 formulations. However, the PK parameters measured following IV infusion were within the expected ranges for plasma derived FVIII products in hemophilia A.
Applicant (registration certificate holder)	(signature) Alexis Mendoza Head Region Intercontinental Global Regulatory Affairs (full name)

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

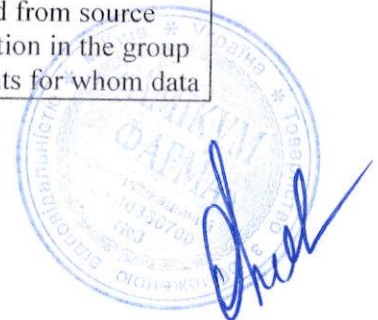


Annex 30

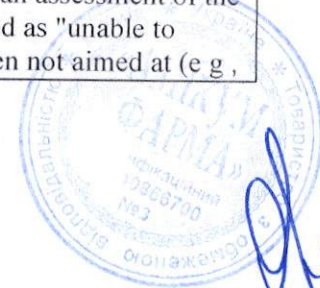
to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Report on the safety and efficacy of Haemate® P in Canadian patients with von Willebrand disease. Study Identifier: BI 8.021/7-CDN-501 VW
6. Phase of clinical trial	Retrospective data collection under the Emergency Drug Release Program (EDRP) for Haemate® P in Canadian von Willebrand disease patients
7. Period of clinical trial	Start of the Emergency Drug Release Program (EDRP): November 22, 1991; Data collection cut-off: April 30, 1996
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Canada
9. Number of trial subjects	97 primary population; 96 secondary population
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	To document the efficacy and safety in Canadian patients with vWD who were treated with Haemate P under the EDRP between November 22, 1991 and April 30, 1996
11. Clinical trial design	Non-controlled, retrospective data collection by on-site retrieval for source data or remote retrieval by structured interview via telephone and or facsimile
12. Main inclusion criteria	All patients with vWD, regardless of their age and sex, were eligible for treatment in centers authorized under the EDRP. Patients for whom the data were obtained from source data were eligible for evaluation in the group "Primary Population". Patients for whom data



	were collected by means of remote data retrieval were eligible for the group "Secondary Population"
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	In total 4,557,110 units of Haemate P or Humate-P were administered by IV infusions; 1,892 separate infusions were used for the primary population the number of the individual infusions for the secondary population is not exactly known. The overall median amount of Haemate P or Humate-P administered per treatment was approximately 29 units (containing 28.7 IU FVIII and 72.8 IU vWF:RCof).
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	None
15. Concomitant therapy	None specified
16. Criteria for evaluation efficacy	Clinical efficacy: excellent/good or poor/none Laboratory efficacy parameters: course and IVR of vWF:RCof and FVIII:C values
17. Criteria for evaluation safety	Adverse events
18. Statistical methods	Descriptive statistical methods using medians and ranges
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Number of subjects: 97 Sex: 58 male and 39 female primary population; 41 males and 55 females secondary population Median age (range): 20 (0.4 to 81.1 years) in primary population Race/ethnicity: not reported
20. Efficacy results	Good or excellent clinical efficacy was achieved in 95% of treatment events. For surgery, bleeding events and prophylactic use, the majority of infusions resulted in good or excellent outcome for 72 of 73 (99%) surgical cases, 332 of 344 (97%) bleeding events, and 20 of 20 (100%) prophylactic uses the efficacy was rated as "excellent/good". The treatment of "other" events resulted in good or excellent outcome in 80 of 93 (86%) cases. The highest incidence of responses classified as "poor/none" was observed for the treatment of bleeding among vWD type III patients (10 of 208 bleeding events [5%]) and patients with "other" vWD type" (2 of 27 bleeding events, [7%]). The lowest rate of "excellent /good" efficacy was seen in the category "other events" (80 of 93 "other events" [86%]) However, only in 5 out of 93 cases (5%) the efficacy was actually assessed as "poor/none"; in the remaining 8 cases an assessment of the clinical efficacy was rated as "unable to assess" or sometimes even not aimed at (e.g.,



	<p>in cases where the infusion of Haemate P was undertaken in non-bleeding patients in order to evaluate pharmacokinetic variables). Actually, 80 of the 85 evaluable cases (94%) were classified as having good or excellent efficacy. Separate analysis of the pediatric population revealed overall "excellent/good" efficacy for 17 of 17 (100%) treatment in infants, 155 of 164 (94. 5%) treatments in children and 76 of 81 (93. 8%) treatments in adolescents.</p>
21. Safety results	<p><i>Primary Population (n=97)</i> 16 (16%) subjects with AEs 4 (4%) with related AEs 1 (1%) with a not related SAEs <i>Secondary Population (n=96)</i> 5 (5%) subjects with AEs 2 (2%) with related AEs</p>
22. Conclusion (summary)	<p>Haemate P was shown to be safe and effective in this retrospective study covering a wide scale of indications in pediatric and adult patients with various types of vWD</p>
Applicant (registration certificate holder)	<p>(signature) Alexis Mendoza Head Region Intercontinental Global Regulatory Affairs (full name)</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

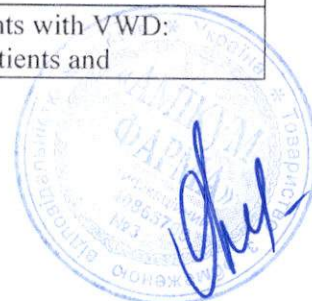


Annex 30

to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Clinical report on the multicentric study of efficacy and pharmacokinetics in von Willebrand's disease Study identifier: 7D-401 VW-OB and 8J-401 VW-OB
6. Phase of clinical trial	Undefined / Not reported
7. Period of clinical trial	1986 - 1987
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Germany and Japan
9. Number of trial subjects	28
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	To test the clinical efficacy of Haemate P in various types of VWD and To determinate some basic PK variables (classical IVR and biological $t_{1/2}$) of FVIII:C, VWF:RC ₀ , and VWF:Ag.
11. Clinical trial design	Retrospective (7D-401 VW-OB) Prospective (8J-401 VW-OB), open label, uncontrolled
12. Main inclusion criteria	Patients with von Willebrand's Disease
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Haemate P Dosing: Single or multiple IV infusions: as required (median = 20.8 IU FVIII:C/kg/infusion Duration of evaluation: 1-14 days
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	None
15. Concomitant therapy	None
16. Criteria for evaluation efficacy	$t_{1/2}$ for VWF:RC ₀ ; median classic and incremental IVRs (<i>in vivo</i> recoveries); Hemostasis
17. Criteria for evaluation safety	Adverse events
18. Statistical methods	Descriptive statistics
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Data were collected for 27 patients with VWD: prospectively for 23 Japanese patients and



	<p>retrospectively for 5 German patients (10 male and 18 female, age range: 1-58 years). Ten patients received infusions of Haemate P only for determinations of PK, and 18 patients received infusions additionally for the treatment of acute hemorrhage or prophylaxis. A Type 1 VWD patient who was initially supposed to receive infusions only for the analysis of PK, also received Haemate P for treatment of bleeding.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p><i>PK results:</i> $t_{1/2}$ for VWF:RC₀ was 8.1 hours. The median classic and incremental IVRs were 88.5% and 2.16 (IU/dL)/(IU/kg) for FVIII:C, and 61.2% and 1.49 (IU/dL)/(IU/kg) for VWF:RC₀.</p> <p><i>Efficacy results:</i> Of 74 clinical evaluations of the hemostatic efficacy of Haemate P, 70% were rated as good by the physicians and 30% as moderate. However, in some cases, the dose/kg body weight was considerably lower than recommended. A marked shortening of bleeding time was observed in the 16 patients with documented bleeding time before and after infusion.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>One patient experienced slight numbness near the infusion site and slight headaches after infusions; however, these all resolved within 1 hour without medical intervention. Another patient experienced a small decrease in platelet count after infusion; however, the decrease was notably smaller than decreases observed in this patient on other occasions.</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<p>Haemate P was safe and effective in patients with VWD. Haemate P was characterized by good hemostatic efficacy in the majority of evaluations, and reduced the bleeding time in all examined patients. Haemate P was well tolerated</p>
<p>Applicant (registration certificate holder)</p>	<p>(signature) Alexis Mendoza Head Region Intercontinental Global Regulatory Affairs (full name)</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



Annex 30

to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	The aim of the study was to determine in-vivo recovery and tolerability of Haemate HS (P) batch no. 280488 Study identifier: BI 8.021/7MN-201HA-C (Part I):
6. Phase of clinical trial	Undefined / Not reported
7. Period of clinical trial	Final study date: September 05, 1988
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Austria
9. Number of trial subjects	Four male patients with severe hemophilia A, aged 16 to 23 years, were included in the study.
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	To evaluate the efficacy and tolerability of a new lot of Haemate P produced with a modified method.
11. Clinical trial design	Prospective, open-label, non-controlled.
12. Main inclusion criteria	Patients over 16 years of age suffering from severe form of hemophilia A (residual activity of Factor VIII: C less than 1% of normal) were included into the study.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Haemate P Single i.v. infusions of approximately 20 IU FVIII:C/kg (median dose: 21.1 IU FVIII:C/kg per infusion) were evaluated for up to 1 hour following infusion
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	none
15. Concomitant therapy	none
16. Criteria for evaluation efficacy	Partial Thromboplastin Time (PTT) and <i>in vivo</i> recovery of FVIII:C
17. Criteria for evaluation safety	Vital parameters, e.g., heart rate, blood pressure and body temperature.
18. Statistical methods	Not reported



19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Number of subjects: 4 Sex: Males Median age: Not reported Age range: 16-23 years Race / Ethnicity: Not reported
20. Efficacy results	<i>In vivo</i> recovery was documented at 30 minutes and at peak levels of Factor VIII:C and ranged from 23.5 to 83.6% and 26.1 to 85.5%, respectively. Marked shortening of pathologically prolonged PTTs were observed after the infusion of Heamate HS (P) in all four patients.
21. Safety results	No adverse-effects were seen in 4 patients on heart rate, blood pressure and body temperature as a reaction to the drug.
22. Conclusion (summary)	The new lot of Haemate P was found to be safe and effective at the administered dose in patients with hemophilia A.
Applicant (registration certificate holder)	_____ (signature) Alexis Mendoza Head Region Intercontinental Global Regulatory Affairs (full name)

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

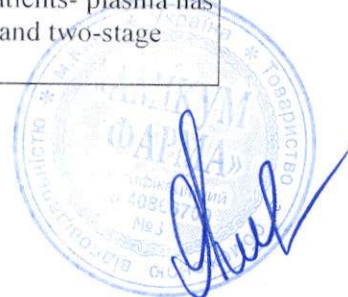


Annex 30

to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Clinical Trial with Batch No. 286488 Study identifier: BI 8.021/7MN-201HA-C (Part II)
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	Final study date: October 10, 1988
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Germany
9. Number of trial subjects	3
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	The aim of the study was to determine <i>in vivo</i> recovery and tolerability of Haemate HS (P), batch 280488
11. Clinical trial design	Prospective, open uncontrolled clinical trial
12. Main inclusion criteria	Patients over 16 years of age suffering from severe form of hemophilia A (residual activity of Factor VIII:C less than 1% of normal) were included into the study.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Haemate P Lot no. 280488 Single i.v. infusions of approximately 40 IU FVIII:C/kg up to 1 hour following infusion.
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Not reported
15. Concomitant therapy	none
16. Criteria for evaluation efficacy	Responses (time to achieve FVIII peak value and FVIII value after 30 minutes) and/or <i>in vivo</i> recovery of FVIII:C
17. Criteria for evaluation safety	Vital parameters, e.g., heart rate, blood pressure and body temperature
18. Statistical methods	Factor VIII:C activity in the patients- plasma has been determined by one-stage and two-stage clotting test.



19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Number of subjects: 3 with severe Haemophilia A Sex: Males Median age: Not reported Ages: 23, 28, and 52 years Race / Ethnicity: Not reported
20. Efficacy results	Corrected IVR ranged from 18.92 to 84.92 (%) at 30 minutes and 24.62 to 90.09 (%) at peak level as measured by one-stage method. Two-stage method showed different recoveries ranging from 53.05 to 72.77 (%) at 30 minutes and 65.36 to 77.22 (%) at peak level. The injection of Haemate HS (P) led to considerable shortening of PTT in all three patients.
21. Safety results	No adverse effects of the drug on heart rate, blood pressure and body temperature were observed
22. Conclusion (summary)	A clinical study documenting recovery, response and tolerability of a Haemate HS (P) batch no. 280488 was performed in three male patients at the Hemophilia-center of Heidelberg. The product was found to be safe and effective at the administered dose in patients with hemophilia A.
Applicant (registration certificate holder)	_____ (signature) Alexis Mendoza Head Region Intercontinental Global Regulatory Affairs (full name)

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



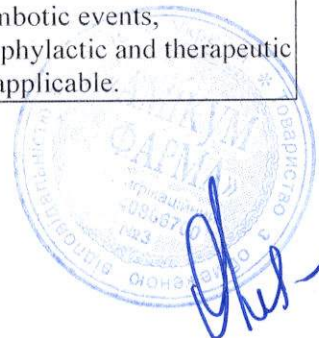
Annex 30
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration (Re-
Registration) and for Expert Evaluation
of Materials about Introduction of
Changes to Registration Materials
during the Validity Period of
Registration Certificate (item 4 section
IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, German
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	PROSPECTIVE STUDY TO EVALUATE THE TOLERANCE AND SAFETY OF PLASMA COAGULATION FACTOR CONCENTRATES IN CONGENITAL COAGULATION FACTOR DEFICIENCIES CE 1232 /0 -5001
6. Phase of clinical trial	Postmarketing Surveillance
7. Period of clinical trial	May 17, 1997 – April 14, 2003
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Germany and Spain
9. Number of trial subjects	61 (60 patients with at least one follow up visit) 10 total patients were treated with Haemate P (3 for Hemophilia A and 7 for vWD); 43 patients treated with Beriate for Hemophilia A; remainder for Hemophilia B
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	Efficacy, safety and tolerance with regard to <ul style="list-style-type: none"> • Reversal of coagulation factor deficit (increment in activity) • Supporting clinical management of an acute hemostatic imbalance (bleeding/thrombosis) • Incidence of spontaneously induced bleeding episodes • Viral safety (where appropriate follow-up is guaranteed) • Suspected adverse drug reactions (e.g. allergic reactions) • Immediate tolerance



11. Clinical trial design	Prospective, open, non-controlled, multicenter, multinational
12. Main inclusion criteria	<p>DIAGNOSIS AND CRITERIA FOR INCLUSION:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Congenital coagulation factor deficiency: Hemophilia, i.e. hemophilia A, B von Willebrand disease (vWD) • Exclusively treated with sponsor's plasma derived coagulation factor concentrate • Known relevant antibodies/inhibitors to FVII (more than 5 BU) or FIX
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p><i>Products provided for Haemophilia A</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Factor VIII Concentrate, high purity (Trade name: Beriate P 250, Beriate P 500, Beriate P 1000 for i.v. injection / infusion. • Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrate (Trade name: Haemate P 250, Haemate P 500, Haemate P 1000) for i.v. injection / infusion. <p><i>Products provided for Haemophilia B</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Factor IX Concentrate, high purity (Trade name: Berinin P 300, Berinin P 600, Berinin P 1200 for i.v. injection / infusion) • Factor IX Concentrate, monoclonal purified (Trade name: Mononine 250, Mononine 500, Mononine 1000 for i.v. injection / infusion) • Factor IX Concentrate, intermediate purity (Trade name: Factor IX/X P Behring 600, Factor IX/X P Behring 1200) <p><i>Products provided for vWD</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrate (Trade name: Haemate P 250, Haemate P 500, Haemate P 1000) for i.v. injection / infusion.
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	none
16. Criteria for evaluation efficacy	<p>The assessment of efficacy comprised the analysis of the following three primary endpoints:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. the pharmacokinetic response to the first dose - where the response can be calculated, defined as the increase in functional plasma levels per unit of dose per kg body weight after 30 minutes after end of dosing 2. the incidence of new positive virological markers in all patients with an observation period of at least 84 days (seroconversion rates) 3. the incidence of serious adverse drug reactions, irrespective of the length of treatment <p>Secondary analyses were to focus on the cumulative incidence of bleeding/thrombotic events, differentiating between prophylactic and therapeutic treatment regimens, when applicable.</p>



Annex 30

to the Procedure for Conducting Expert Evaluation of Registration Materials Pertinent to Medicinal Products Submitted for the State Registration (Re-Registration) and for Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Materials during the Validity Period of Registration Certificate (item 4 section IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Clinical Report on the administration of Factor VIII HS in the Treatment of patients with antihemophilic Factor Deficiency Study identifier: Prot. 008
6. Phase of clinical trial	I
7. Period of clinical trial	1978 - 1982
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Germany
9. Number of trial subjects	78 (76 with hemophilia A [including 2 hemophilia A carriers] and 2 with VWD)
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	The primary objective of this prospective, open-label, uncontrolled study was to test the PK, efficacy, tolerability, and safety (including hepatitis serology) of Haemate P. Patients received single or multiple i.v. infusions as required (251-2500 IU FVIII:C per infusion) and were evaluated for up to 26 months.
11. Clinical trial design	Prospective, open-label, non-controlled, multicenter.
12. Main inclusion criteria	Subjects of any age (pediatric and adult) with various types of VWD undergoing nonemergency surgical procedures
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Haemate P referred to as Factor VIII HS in this study (HS stands for hepatitis B safe). Single or multiple i.v. infusions: as required (230-2,500 IU FVIII:C per infusion)



	Duration of evaluation: Not reported
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	None
15. Concomitant therapy	Not defined
16. Criteria for evaluation efficacy	The major efficacy criterion for assessing effectiveness was the determination of the amount of factor VIII recovered in plasma in relation to the administered factor VIII dose (<i>in vivo</i> recovery).
17. Criteria for evaluation safety	Vital signs, laboratory parameters, adverse events, viral safety
18. Statistical methods	None
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Total 78 patients enrolled (11 for PK arm and 67 for clinical arm). Of these patients, 76 were male and 2 were female, with ages ranging from 0.6 to 90 years. 20 patients were less than 6 years; 12 were 6 to 10 years of age. All patients in the pharmacokinetic study were adults (17 years or older). Of the 76 with hemophilia A, 74 were male, the 2 females were hemophilia A carriers. Race was not reported.
20. Efficacy results	Mean $t_{1/2}$ = 12.1 hours FVIII:C. Mean classic IVR=74.3% FVIII:C. Mean incremental IVR=1.8 (IU FVIII:C/dL) increase per IU FVIII:C/kg PTT normalized Hemostatic efficacy was rated as satisfactory in 57 of 67 (85%) patients for hemophiliac bleeding or prophylaxis for reoccurrence of bleeding or surgery.
21. Safety results	Serology: 22 patients were followed for beyond 3 months, 14 patients beyond 6 months. There were no seroconversions for hepatitis B virus (HBV) in the patients with serologic follow-up. One patient was diagnosed with a seroconversion for anicteric non-hepatitis A virus (HAV), non-HBV hepatitis, which was considered unrelated to Haemate P infusion. There were no clinically relevant findings for vital signs. No patients experienced adverse events.
22. Conclusion (summary)	Haemate P was shown to be a safe and effective treatment for hemophilia A.
Applicant (registration certificate holder)	(signature) Alexis Mendoza Head Region Intercontinental



	Global Regulatory Affairs (full name)
--	--

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



Annex 30
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration (Re-
Registration) and for Expert Evaluation
of Materials about Introduction of
Changes to Registration Materials
during the Validity Period of
Registration Certificate (item 4 section
IV)

Clinical study report

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	Haemate® P
2. Applicant	CSL Behring GmbH, Germany
3. Manufacturer	CSL Behring GmbH, Germany
4. Studies conducted:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Full application medicinal product
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Determination of anti-HIV1 and anti -HIVE seroconversion in patients with hemophilia A or von Willebrand's disease after therapy with Haemate P Study identifier: BI 8.021 /7D-302HA-OB
6. Phase of clinical trial	Post Marketing
7. Period of clinical trial	April 1985 – May July 1988
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Germany, Austria
9. Number of trial subjects	155
10. Objective and secondary endpoints of clinical trial	The study was started retrospectively and carried on prospectively for 3 years to evaluate whether virus inactivation methods (heating in aqueous solution of 60° C for 10 hours) also prevent transmission of HIV.
11. Clinical trial design	Combined prospective and retrospective, open label, non-controlled
12. Main inclusion criteria	Patients with Haemophilia A and von Willebrand's Disease
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Haemate P and other plasma-derived products Single or multiple IV infusions: as required (median = 17,100 IU FVIII:C /subject) Duration: ≤ 110 months
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Control group consisted of 99 patients treated with non-heat-treated Factor VII concentrates until 1984, intravenous mode of administration
15. Concomitant therapy	Not applicable



17. Criteria for evaluation safety	<ul style="list-style-type: none"> • Suspected adverse drug reactions • Laboratory safety variables • Clinical variables • Increment in coagulation factor activity • Incidence of bleeding/thrombosis episodes
18. Statistical methods	Descriptive statistical methods
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	3 patients treated with Haemate P for Hemophilia A and 7 for vWD. Race was not reported.
20. Efficacy results	<p>Primary:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Response was measured in 2 Haemate P treated vWD patients (1.86 and 1.46%) 2. No clinically relevant seroconversion observed during the 84 day observation period. No seroconversions were observed for HCV and HIV. 3. No immediate safety concerns were documented. <p>Secondary: The response in major bleedings excellent or good in 51/60 patients (only 10 of which were treated with Haemate P). One of these patients did not had a response, which was most likely due to the severity of the bleeding. The incidence of spontaneously induced bleeding episodes was strongly associated with the treatment modality, either on demand or prophylactic treatment.</p>
21. Safety results	<p>No immediate safety concerns had been documented.</p> <p>No other serious adverse events were documented.</p>
22. Conclusion (summary)	The post marketing, prospective surveillance data generated during the 6 year period suggest that the plasma-derived FVIII and FIX products used were safe and efficacious.
Applicant (registration certificate holder)	<p>(signature) Alexis Mendoza</p> <p>Head Region Intercontinental Global Regulatory Affairs (full name)</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }



16. Criteria for evaluation efficacy	Not collected
17. Criteria for evaluation safety	Anti-HIV seroconversion
18. Statistical methods	None
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	155 (99 additional as historical control) Men and women Median Age: 3 years Age range: 0.2–82 years Race: not reported <i>Note: 145 subjects with hemophilia A 10 with VWD</i>
20. Efficacy results	Not collected.
21. Safety results	No seroconversions for HIV. Anti-HIV seroconversion was documented in 58 (59%) of historical controls treated with unpasteurized products. Adverse events were not collected.
22. Conclusion (summary)	This study concluded that replacement therapy with pasteurized factor VIII concentrates, heat-treated at 60° C over 10 hrs. in aqueous solution, is essentially safe and does not carry the risk of HIV transmission.
Applicant (registration certificate holder)	(signature) Alexis Mendoza Head Region Intercontinental Global Regulatory Affairs (full name)

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

