



Better Health, Brighter Future

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

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product
(number of registration certificate, if
available)

FEIBA

2. Applicant

Takeda Manufacturer Austria AG, Industriestrasse 67, 1221
Vienna, Austria

3. Manufacturer

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestrasse 67, 1221
Vienna, Austria

4. Trials conducted:

☒ yes ☐ no If not, substantiate

1) type of the medicinal product, by
which registration was conducted or
planned

Antihemorrhagic, B02BD03-Blood coagulation factors

5. Full name of the Clinical Trial,
clinical trial code

Prospective, open, uncontrolled Surveillance Study of SURgical
Interventions with FEIBA; PASS-INT-003

6. Clinical trial phase

4

7. Period of the clinical trial

15-Dec-2006 till 31-Dec-2009

8. Countries where the clinical trial was
conducted

Colombia, France, Germany, Italy, Norway, South Korea,
Sweden, United Kingdom

9. Number of study participants

planned: 50
actual: 23

10. Goal and secondary objectives of
the clinical trial

The objective of this surveillance was to document the clinical
management, clinical feasibility and safety of surgery using FEIBA
under routine conditions performed in haemophilia subjects with
FVIII, or FIX inhibitors.



Better Health, Brighter Future

11. Design of the clinical trial

Prospective, uncontrolled, open-label, non-interventional surveillance

12. Main inclusion criteria

Hemophilia A or B (congenital factor VIII, or IX deficiency) with allo-antibodies for FVIII or FIX, or acquired hemophilia due to presence of antibodies to FVIII/FIX

13. The investigational medicinal product, method of administration, strength

Factor Eight Inhibitor Bypassing Fraction (FEIBA), intravenous use, 25 U/ml and 50 U/ml

14. Comparator, dose, method of administration, strength

No comparator; general dose: 50 to 100 U FEIBA per kg bodyweight, without exceeding a single dose of 100 U/kg bw and a daily dose of 200 U/kg bw; intravenous use, 25 U/ml and 50 U/ml

15. Concomitant therapy

n.a.

16. Efficacy evaluation criteria

Hemostatic efficacy of FEIBA, blood loss, treatment duration, dosage of FEIBA

17. Safety evaluation criteria

Incidence of serious and non-serious AEs during treatment of FEIBA in general

Descriptive statistical analyses were to include frequency tables with confidence intervals, quartiles and medians of the different parameters examined.

For the analysis of the primary endpoint, the frequency of AEs and the number of subjects experiencing AEs were to be tabulated by MedDRA preferred term and body system. Sub-categorizations were to include serious vs. non-serious, related (to haemostatic disorder, surgery, study drug) vs. unrelated AEs. Point estimates and their 95% confidence intervals (CI) were to be given. For proportions, the CI was to be computed by the Wilson score method.

18. Statistical methods

Frequency tables for the Overall Efficacy Assessment Scores intra-operatively and post-operatively were to be given.

For intra-operative and postoperative blood loss, the median and quartiles as well as their 95% non-parametric CIs for the ratio of measured blood loss to expected blood loss was to be computed. In addition, blood loss was to be dichotomized as expected vs. unexpected according to whether or not the predicted blood loss was exceeded. The sample proportion of expected blood loss and a 95% CI for the proportion was to be calculated by the Wilson score method.

For treatment duration, total dose and maximum daily dose, the median and quartiles as well as their 95% non-parametric confidence intervals were to be computed.

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)

Twenty-three male subjects and one female subject were enrolled in this study. The female patient did not meet all of the protocol requirements and was only included in the safety analyses. The age range of subjects was 0 – 85 years.

20. Efficacy results

The hemostatic efficacy was rated excellent in 44.1% of all surgeries and good in 47.1% of all surgeries. In 8.8% the hemostatic efficacy was fair; none was rated poor. Blood loss, compared to a hemophilia patient without inhibitor, was expected for 35.7 %, unexpected (more) for 42.9% and unexpected (less) for 21.4% of all surgeries. Compared to a non- hemophilia patient, the blood loss was expected for 28.6%, unexpected (more) for 50%



Better Health, Brighter Future

and unexpected (less) for 21.4%.

The duration of FEIBA exposure ranged from 1 to 28 days with a mean of 9 days. The mean cumulative dose was 88,347.3 U and the median dose was 59,000 U. The lowest cumulative dose was 3,000 U and the maximum dose was 5,744.9 U.

Thirty-four surgical procedures performed in 23 subjects. A total of 13 AEs occurred in 10 surgeries. Two AEs, one serious and one non serious, were possible related to study product. Four SAEs, subsequently reclassified as 3, occurred in 3 subjects: one was a thrombotic event during a moderate surgery.

21. Safety results

The results show that FEIBA is safe and effective for hemostasis during surgery in hemophiliac patients with inhibitors to FVIII or FIX as well as in patients with acquired hemophilia A.

22. Conclusion

DocuSigned by:

B0F0E49816CB485...

(signature)

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

Klemens Gusenbauer
Head of Regulatory Affairs, Austria / Authorized Signatory

(full name)

21-Okt-2024 | 14:36 MESZ

Signiert von:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
1221 Wien

Логотип:
Такеда/

Гарне здоров'я — світле
майбутнє

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, розділ IV)

Звіт про клінічне випробування

- | | |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) | ФЕЙБА |
| 2. Заявник | Такеда Мануфекчурінг Австрія АГ, Індустріштрассе 67, 1221 Відень, Австрія |
| 3. Виробник | Такеда Мануфекчурінг Австрія АГ, Індустріштрассе 67, 1221 Відень, Австрія |
| 4. Проведені випробування: | ☒ так ☐ ні Якщо ні, обґрунтувати |
-
- | | |
|---|--|
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Антигеморагічні лікарські засоби, B02BD03 – Фактори згортання крові |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування | Проспективне неконтрольоване відкрите спостережне дослідження проведення хірургічних процедур з використанням препарату ФЕЙБА; PASS-INT-003 |
| 6. Фаза клінічного випробування | 4 |
| 7. Період проведення клінічного випробування | з 15 грудня 2006 р. по 31 грудня 2009 р. |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Колумбія, Франція, Німеччина, Італія, Норвегія, Південна Корея, Швеція, Сполучене Королівство |
| 9. Кількість учасників дослідження | запланована: 50
фактична: 23 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Метою цього спостережного дослідження була оцінка підходів до клінічного ведення, клінічної доцільності та безпеки хірургічного втручання з використанням препарату ФЕЙБА у стандартних умовах, яке проводилося у пацієнтів з гемофілією з інгібіторами FVIII або FIX. |

Логотип:
Такеда/

Гарне здоров'я — світле
майбутнє

- | | |
|---|--|
| 11. Дизайн клінічного випробування | Проспективне неконтрольоване відкрите неінтервенційне спостереження |
| 12. Основні критерії включення | Гемофілія А чи В (врожений дефіцит фактора VIII або IX) з наявністю алоантитіл до FVIII чи FIX або набута гемофілія через наявність антитіл до FVIII/FIX |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Фракція, шунтуюча інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII (ФЕЙБА), внутрішньовенне введення, 25 Од/мл та 50 Од/мл |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Без препарату порівняння; сукупна доза: від 50 до 100 Од препарату ФЕЙБА на кг маси тіла (МТ) без перевищення однократної дози 100 ОД/кг МТ і добової дози 200 ОД/кг МТ; внутрішньовенне введення, 25 Од/мл та 50 Од/мл |
| 15. Супутня терапія | н/з |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Гемостатична ефективність препарату ФЕЙБА, крововтрата, тривалість лікування, доза препарату ФЕЙБА |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Загальні показники частоти серйозних і несерйозних НЯ під час застосування препарату ФЕЙБА

Описовий статистичний аналіз мав включати таблиці показників частоти з довірчими інтервалами, квантилями та медіанами різних досліджуваних параметрів.

Для аналізу первинної кінцевої точки частота НЯ і кількість учасників, у яких виникли НЯ, мали бути зведені в таблицю відповідно до переважного терміну і системи організму (MedDRA). Підкатегорії мали включати серйозні порівняно з несерйозними, пов'язані (з розладом гемостазу, хірургічним втручанням, досліджуваним препаратом) порівняно з непов'язаними НЯ. Необхідно було надати точкові оцінки та їхні 95% довірчі інтервали (ДІ). Для визначення частки ДІ мав бути обчислений за методом Вільсона. |
| 18. Статистичні методи | Необхідно було надати таблиці показників частоти для загальної оцінки ефективності під час хірургічного втручання та після нього.

Для інтраопераційної та післяопераційної крововтрати слід було обчислити медіану та квантилі, а також їхні 95% непараметричні ДІ для відношення виміряної крововтрати до очікуваної крововтрати. Крім того, крововтрату слід розділити на очікувану та неочікувану відповідно до того, чи була перевищена прогнозована крововтрата. Частка вибірки для очікуваної крововтрати і 95% ДІ для цієї частки мали бути розраховані за методом Вільсона.

Для тривалості лікування, сукупної дози і максимальної добової дози слід було розрахувати медіану та квантилі, а також їхні 95% непараметричні довірчі інтервали. |
| 19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо) | У цьому дослідженні взяли участь двадцять три учасники чоловічої статі та одна учасниця жіночої статі. Пацієнтка не відповідала всім вимогам протоколу і була включена лише до популяції для аналізу безпеки. Віковий діапазон учасників варіювався від 0 до 85 років.

Гемостатичну ефективність було оцінено як відмінну у 44,1% усіх хірургічних процедур і як хорошу у 47,1% усіх хірургічних процедур. У 8,8% гемостатична ефективність була достатньою і жодна з процедур не отримала погану оцінку. Порівняно з пацієнтами з гемофілією, неускладненою інгібіторами, крововтрата була очікуваною для 35,7%, неочікуваною (більшою) для 42,9% і неочікуваною (меншою) для 21,4% усіх хірургічних процедур. Порівняно з пацієнтами без гемофілії крововтрата була очікуваною для 28,6%, неочікуваною (більшою) для 50% і неочікуваною (меншою) для 21,4% усіх хірургічних процедур. |
| 20. Результати ефективності | |

/Логотип:
Такеда/

Гарне здоров'я — світле
майбутнє

21.Результати безпеки

22.Висновок

Тривалість впливу препарату ФЕЙБА становила від 1 до 28 днів, із середнім значенням 9 днів. Середня кумулятивна доза становила 88 347,3 Од, а медіанна доза — 59 000 Од. Мінімальна кумулятивна доза становила 3000 Од, а максимальна доза — 5744,9 Од. Тридцять чотири хірургічні процедури були проведені у 23 пацієнтів. Усього виникло 13 НЯ під час 10 хірургічних процедур. Два НЯ, одне з яких серйозне і одне несерйозне, були можливо пов'язаними з досліджуваним препаратом. Чотири СНЯ, згодом перекласифіковані на 3, виникли у 3 учасників: одно являло собою тромботичне ускладнення під час хірургічного втручання помірного характеру. Препарат ФЕЙБА є безпечним і ефективним для підтримки гемостазу під час хірургічного втручання у пацієнтів з гемофілією з інгібіторами FVIII або FIX, а також у пацієнтів з набутою гемофілією А.

Підписано за допомогою
DocuSign (ким):
/підпис/
B0F0E49816CB485...

(підпис)

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Клеменс Гузенбауер (Klemens Gusenbauer)
Керівник відділу регуляторних справ, Австрія /
Уповноважений підписант
(ім'я та прізвище)

Підписано:

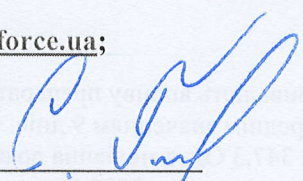
21 жовтня 2024 | 14:36 MESZ

Адреса:
Такеда Мануфактурінг Австрія АГ
Індустріштрассе 67
1221 Відень/

Цей переклад з англійської мови на українську мову виконано та підтверджено агенцією перекладів "Таск Форс" (ТМ "Таск Форс" належить ТОВ "ГРУПА КОМПАНІЙ ФОРС").
Тел.: +380 98 400 8106.

Електронна адреса order@taskforce.ua;

Веб сторінка www.taskforce.ua

Директор Горбачевський С.С. 

29.11.2024

В цьому документі прошито та пронумеровано 6 сторінок 