



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, Multicenter, Open-label, Randomized, Crossover Study of Tolerability and Safety of FEIBA Reconstituted in Regular or 50% Reduced Volume and of Faster Infusion Rates in Patients with Hemophilia A or B with Inhibitors; 091501
6. Clinical trial phase	3b/4
7. Period of the clinical trial	from 12 Feb 2019 till 27 Dec 2021
8. Countries where the clinical trial was conducted	Algeria, Croatia, India, Malaysia, Poland, Thailand, Turkey, Ukraine
9. Number of study participants	planned: 32 enrolled subjects, 24 evaluable subjects (subjects with at least 2 infusions per sequence in Part 1 and at least 2 infusions per infusion rate in Part 2). actual: 33 randomized and treated subjects, 30 subjects completed Part 1, 28 subjects completed Part 2.



Better Health, Brighter Future

10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To evaluate tolerability and safety of Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) reconstituted in a 50% reduced volume of sterile water for injection (SWFI) administered at the standard infusion rate of 2 U/kg/min and at increased rates of 4 and 10 U/kg/min.
11. Design of the clinical trial	2-part, prospective, open-label, multicenter study to compare tolerability and safety of FEIBA reconstituted in 50% reduced volume versus regular volume of SWFI, and to evaluate the safety of infusing reduced volume FEIBA at increased infusion rates of 4 and 10 U/kg/min in comparison with the standard rate of 2 U/kg/min, in 24 evaluable subjects with hemophilia A or B with inhibitors. Part 1: Subjects received a total of 6 infusions in 2 different diluent volumes of FEIBA every 48 hours (-8/+24 hours) in a 1:1 randomized, crossover manner. Both volumes were given at the standard infusion rate of 2 U/kg/min. Part 2: was non-randomized with sequential treatment of subjects who completed Part 1 to evaluate FEIBA reconstituted in 50% reduced volume of SWFI at increased rates of 4 and 10 U/kg/min. The FEIBA Infusions 7, 8, and 9 were administered at the 4 U/kg/min rate followed by 3 infusions (Infusions 10, 11, and 12) of FEIBA at 10 U/kg/min rate. The infusions were administered every 48 hours (-8 hours/+24 hours) to allow time to monitor safety and tolerability of the higher infusion rate.
12. Main inclusion criteria	Adult subjects (age ≥ 18 to ≤ 65 years) with congenital hemophilia A or B of any severity, of all races and ethnic groups. All subjects had inhibitors ≥ 0.6 Bethesda units (BU)
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Factor Eight Inhibitor Bypassing Fraction (FEIBA), intravenous use, 100 U/ml
14. Comparator, dose, method of administration, strength	FEIBA 100 U/ml with infusion rates 2 U/kg/min, 4 U/kg/min, 6 U/kg/min, 10 U/kg/min compared to FEIBA 50 U/ml with infusion rate 2 U/kg/min. Both intravenous use
15. Concomitant therapy	N/A
16. Efficacy evaluation criteria	N/A
17. Safety evaluation criteria	Tolerability and safety (local and general) related to infusion rate and volume of reconstitution (occurrence of all AEs including hypersensitivity, thromboembolic events and infusion site reactions, AEs leading to discontinuation, changes in vital signs and laboratory parameters which were considered AEs).



Better Health, Brighter Future

18. Statistical methods	Statistical analysis for this study was descriptive in nature. All safety outcome measures were summarized using descriptive statistics.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Adult subjects (age ≥ 18 to ≤ 65 years), male, all races and ethnic groups
20. Efficacy results	N/A
21. Safety results	• Similar rates of related TEAEs between subjects with 50% volume compared to those who received the regular volume. • No serious TEAEs, any hypersensitivity, infusion site or thrombotic TEAEs, and no TEAE leading to drug withdrawal or study discontinuation in subjects who received the 50% reduced volume at the increased infusion rates of 4 and 10 U/kg/min. • Overall, the TEAEs seen in the FEIBA STAR study were consistent with the known safety profile of FEIBA in patients with hemophilia.
22. Conclusion	FEIBA was shown to be safe and well tolerated when given to patients with hemophilia with inhibitors when administered at the regular rate (2 U/kg/min) at either the regular volume or at the 50% reduced volume (study Part 1) or at the 50% reduced volume with an increased rate of 4 U/kg/min or 10 U/kg/min (study Part 2).

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

/Поготип:
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 (Takeda Manufacturing Austria AG), Індустріштрассе 67, 1221 Відень, Австрія (Industriestrasse 67, 1221 Vienna, Austria)
3. Виробник	Такеда Мануфекчурінг Австрія АГ, Індустріштрассе 67, 1221 Відень, Австрія
4. Проведені випробування:	☒ так ☐ ні Якщо ні, обґрунтувати
1) 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	Перспективне багатоцентрове відкрите рандомізоване перехресне дослідження для оцінки переносимості та безпеки препарату ФЕЙБА, розведеного у стандартному або на 50% зниженому об'ємі, та збільшення швидкості інфузії у пацієнтів з гемофілією А чи В з інгібіторами; 091501
6. Фаза клінічного випробування	3b/4
7. Період проведення клінічного випробування	з 12 лютого 2019 р. по 27 грудня 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Алжир, Хорватія, Індія, Малайзія, Польща, Таїланд, Туреччина, Україна
9. Кількість учасників дослідження	запланована: 32 зареєстрованих учасника, 24 учасника, які підлягають оцінюванню (учасники, які отримали щонайменше 2 інфузії у кожній послідовності в частині 1 та щонайменше 2 інфузії з кожною швидкістю інфузії у частині 2). фактична: 33 рандомізованих та пролікованих учасників, 30 учасників, які завершили частину 1, 28 учасників, які завершили частину 2.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка переносимості та безпеки препарату ФЕЙБА (фракція, шунтуюча інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII), розведеного у зниженому на 50% об'ємі стерильної води для ін'єкцій (СВДІ), який вводиться зі стандартною швидкістю інфузії 2 Од/кг/хв та зі збільшеною швидкістю 4 та 10 Од/кг/хв.
11. Дизайн клінічного випробування	Проспективне відкрите, з 2 частинами, багатоцентрове дослідження для порівняння переносимості та безпеки препарату ФЕЙБА, розведеного у стандартному або на 50% зниженому об'ємі СВДІ, а також оцінка безпеки введення зниженого об'єму препарату ФЕЙБА зі збільшеною швидкістю інфузії до 4 та 10 Од/кг/хв у порівнянні зі стандартною швидкістю 2 Од/кг/хв, у 24 пацієнтів з гемофілією А чи В з інгібіторами. Частина 1: пацієнти отримували загалом 6 інфузій у 2 різних об'ємах розчину ФЕЙБА кожні 48 годин (-8/+24 години) рандомізованим 1:1, перехресним методом. Обидва об'єми вводили зі стандартною швидкістю інфузії 2 Од/кг/хв. Частина 2: це нерандомізована частина, що включала послідовне лікування учасників, які завершили частину 1, метою якої була оцінка застосування препарату ФЕЙБА, розведеного у зниженому на 50% об'ємі СВДІ, зі збільшеною швидкістю інфузії 4 та 10 Од/кг/хв. Пацієнти отримали інфузії 7, 8 і 9 препарату ФЕЙБА зі швидкістю 4 Од/кг/хв, а потім ще три інфузії (інфузії 10, 11 і 12) препарату ФЕЙБА зі швидкістю 10 Од/кг/хв. Інфузії проводили кожні 48 годин (-8 годин/+24 години), щоб забезпечити можливість моніторингу безпеки та переносимості вищої швидкості інфузії.
12. Основні критерії включення	Дорослі пацієнти (віком від ≥ 18 до ≤ 65 років) із вродженою гемофілією А чи В будь-якого ступеня тяжкості, всіх рас та етнічних груп. У всіх учасників рівень інгібіторів становив $\geq 0,6$ одиниць Бетесда (ОБ)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Фракція, шунтуюча інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII (ФЕЙБА), внутрішньовенне введення, 100 Од/мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат ФЕЙБА 100 Од/мл зі швидкістю інфузії 2 Од/кг/хв, 4 Од/кг/хв, 6 Од/кг/хв, 10 Од/кг/хв порівняно з препаратом ФЕЙБА 50 Од/мл зі швидкістю інфузії 2 Од/кг/хв. Внутрішньовенне введення
15. Супутня терапія	Н/З
16. Критерії оцінки ефективності	Н/З
17. Критерії оцінки безпеки	Переносимість і безпека (місцева та загальна), пов'язані зі швидкістю інфузії та об'ємом розведення (частота всіх НЯ, включно з гіперчутливістю, тромбоемболічними ускладненнями і реакціями у місці інфузії, НЯ, що призвели до припинення лікування, зміни життєво важливих показників і лабораторних показників, які вважалися НЯ).

/Логотип:
Такеда/

Гарне здоров'я — світле майбутнє

18.Статистичні методи	Статистичний аналіз для цього дослідження мав описовий характер. Усі кінцеві точки безпеки були узагальнені за допомогою описової статистики.
19.Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Дорослі пацієнти (віком від ≥ 18 до ≤ 65 років), чоловіча стать, усі раси та етнічні групи
20.Результати ефективності	Н/З
21.Результати безпеки	- В учасників групи 50%-ного об'єму і тих, хто отримував стандартний об'єм, було відзначено схожу частоту небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (НЯПЛ). - У пацієнтів, які отримували на 50% знижений об'єм зі збільшеною швидкістю інфузії 4 та 10 Од/кг/хв не було зареєстровано серйозних НЯПЛ, реакцій гіперчутливості, НЯПЛ у місці інфузії або тромботичних НЯПЛ, а також жодного НЯПЛ, що призвело б до відміни препарату або припинення участі в дослідженні. - Загалом, НЯПЛ, які спостерігалися в дослідженні препарату ФЕЙБА СТАР, відповідали відомому профілю безпеки препарату ФЕЙБА у пацієнтів з гемофілією.
22.Висновок	Було встановлено, що препарат ФЕЙБА є безпечним і добре переноситься при введенні пацієнтам з гемофілією з інгібіторами, зі стандартною швидкістю інфузії (2 Од/кг/хв) як у стандартному, так і у зниженому на 50% об'ємі (частина 1 дослідження), або зі збільшеною швидкістю 4 Од/кг/хв або 10 Од/кг/хв у зниженому на 50% об'ємі (частина 2 дослідження).

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

(підпис)

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Клеменс Гүзенбауер (Klemens Gusenbauer)
Керівник відділу регуляторних справ, Австрія / Уповноважений
підписант

(ім'я та прізвище)

Підписано:

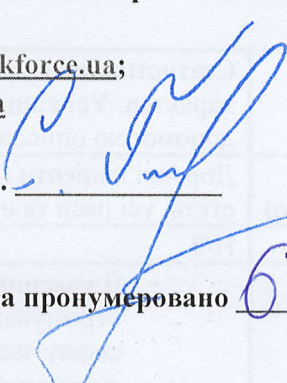
21 жовтня 2024 | 14:36 MESZ

Листапп:
Такеда Мануфектурінг 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 прошиито та пронумеровано 6 сторінок

