

## 美国食品药品监督管理局批准重组血管性血友病因子 VONVENDI® (尚未在中国上市) 用于血管性血友病成人患者的围手术期出血管理<sup>[1]</sup>

- 基于此前已批准的按需治疗适应症, 扩大了 VONVENDI (首个也是唯一的纯化重组血管性血友病因子) 的使用<sup>1</sup>
- VONVENDI 为接受手术的患者提供了一种个性化的控制出血的方法<sup>1</sup>
- 血管性血友病是最常见的遗传性出血性疾病, 影响着约 1%的美国人<sup>2</sup>

**美国马萨诸塞州剑桥市, 2018 年 4 月 17 日**——专注罕见病领域的全球领先生物技术公司夏尔 (LSE: SHP, NASDAQ: SHPG) 今天宣布, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准 VONVENDI (重组血管性血友病因子) 用于血管性血友病 (VWD) 成人患者 (18 岁及以上) 的围手术期出血管理。<sup>1</sup> VONVENDI 此前已获准用于按需治疗和出血事件控制, 是首个也是唯一一个用于血管性血友病成人患者的重组疗法。血管性血友病是一种最常见的遗传性出血性疾病。<sup>1,3-4</sup>

夏尔全球研发主管 Andreas Busch 表示: “扩大对 VONVENDI 的使用批准意味着在外科手术中增加了一种可根据患者的个性化需求进行定制的全新治疗方案。<sup>1,3-5</sup> 这是一个重要里程碑, 有助于我们实现为出血性疾病患者提供个性化治疗, 满足患者亟待满足的治疗需求的愿景。”<sup>1,3-5</sup>

血管性血友病患者体内缺乏足够数量的血管性血友病因子 (VWF) 或体内的 VWF 因子发生功能障碍, 而且这些患者体内还可能缺乏 (也可能不缺乏) 第二种凝血因子 VIII (FVIII)。<sup>5</sup> 鉴于并不是每一位血管性血友病患者或每一次出血事件需要 FVIII 替代疗法, VONVENDI 的获批使得医疗服务提供者能够根据对每位患者的临床诊断提供独立于重组因子 VIII 外的 VWF 剂量, 并考虑患者的严重程度、出血部

位、病史，监控适当的临床及实验室检测等。<sup>1</sup> VONVENDI 独立用药，可为接受手术的相应患者提供一种个性化的出血控制方法。<sup>1</sup>

美国伊利诺伊大学医学院儿科医学教授、出血和凝血障碍研究院医学主任兼院长、医学博士 Michael Tarantino 表示：“血管性血友病患者在手术过程中面临着更高的出血风险，而且可能需要在手术前、手术中或手术后接受血管性血友病因子治疗。对于需要反复频繁地输注血管性血友病因子和凝血因子 VIII 浓缩物的手术，凝血因子 VIII 浓度过高可能会增加发生血栓等并发症的风险。<sup>1,7</sup> 扩大 VONVENDI 在外科手术中的应用，让医疗专业人士可以根据每位患者的独特需求，使用适当剂量的血管性血友病因子（同时使用或不使用重组凝血因子 VIII），灵活地治疗血管性血友病。”<sup>1,5</sup>

批准在围手术期使用 VONVENDI 是基于一项前瞻性、开放性、多中心 III 期临床研究的数据。该研究在确诊为重度血管性血友病并进行择期手术的成人患者（18 岁及以上）中开展，评估了 VONVENDI 联用或不联用重组凝血因子 VIII 的止血效果和安全性。<sup>1</sup> 研究结果显示，VONVENDI 达到了主要终点，最后一次围手术期 VONVENDI 输注后 24 小时评估或研究完成时考察评估（以较早发生者为准）的结果表明，总体止血效果出色。<sup>1</sup> 经证实，总体的平均每天一次中位给药频率可以使相应患者的止血功能正常化。<sup>1</sup> 研究过程中，1 例患者在接受髌关节置换术期间输注 VONVENDI 治疗后三天内发生了深静脉血栓。

除扩大 VONVENDI 的使用范围以外，该药的处方信息也进行了更新，包含关于药代动力学和储存的新信息。VONVENDI 可储存在冷藏温度 2°C-8°C (36°F 至 46°F) 或不超过 30°C (86°F) 的室温环境，不能冷冻储存。VONVENDI 应储存在原包装盒内，避免强烈光照。

VONVENDI 于 2015 年 12 月首次获得美国食品药品监督管理局的批准。

## **其他研究详情**

研究过程中，对于接受 VONVENDI 治疗的所有 15 例患者，重组血管性血友病因子（VWF）联用或不联用重组凝血因子 VIII 在手术中和手术后的止血效果被评定为“优秀”（与预期效果一样好或优于预期效果）或“良好”（可能与预期效果一样好）。评定为“优秀”或“良好”的治疗结果为成功。<sup>1</sup>在手术前 12-24 小时，患者按照每千克体重 40-60 国际单位（IU）的剂量接受了 VONVENDI 治疗。<sup>1</sup>术前 3 小时，每例患者接受体内凝血因子 VIII 浓度（FVIII：C）的检测；对于小型手术，目标浓度为 30 IU/dL；而对于大型手术，目标浓度为 60 IU/dL。<sup>1</sup>在手术前 1 小时，每例患者都接受了一剂 VONVENDI，同时使用或不使用重组凝血因子 VIII（取决于在手术前 3 小时 FVIII：C 目标浓度的检测结果）。<sup>1</sup>在与 VWF 的结合抗体测试中，一例患者的检测结果呈阳性。在接受 VONVENDI 治疗后，所有患者均未检测到针对潜在杂质（例如 rFurin、CHO-蛋白或小鼠免疫球蛋白）的结合抗体。

## **血管性血友病（VWD）简介**

血管性血友病是最常见的遗传性出血性疾病，影响大约 1%的美国人。<sup>2</sup>血管性血友病是由血管性血友病因子缺乏或功能障碍引起的。血管性血友病因子是促进血液正常凝固所需的血液中的几种蛋白质之一。由于这种血管性血友病因子的功能障碍或缺乏，血管性血友病患者的血液无法有效凝固，导致月经量过多、容易出现瘀伤或频繁流鼻血。<sup>2</sup>在血管性血友病患者中，疾病引发的出血情况差异很大。<sup>8</sup>

## **关于 VONVENDI（重组血管性血友病因子）的重要信息**

### **适应症**

VONVENDI 是一种重组血管性血友病因子，适用于被诊断患有血管性血友病的成年人（18 岁及以上），可用于：

- 按需治疗和控制出血事件发生。
- 围手术期出血治疗。

## 详细重要风险信息

### 禁忌症

对 VONVENDI 或其成分（柠檬酸三钠-二水合物、甘氨酸、甘露醇、海藻糖二水合物、聚山梨醇酯 80 和仓鼠或小鼠蛋白）会产生危及生命的过敏反应的患者，禁止使用 VONVENDI。

### 警告和注意事项

#### 栓塞和血栓形成

本药品可能引发包括弥散性血管内凝血、静脉血栓、肺栓塞、心肌梗塞和中风等血栓栓塞反应，在具有发生血栓的已知风险因素（包括 ADAMTS13 水平低）的患者中更是如此。应监测血栓形成的早期症状和体征，例如疼痛、肿胀、变色、呼吸困难、咳嗽、咯血和晕厥，并根据当前的建议，制定预防血栓栓塞的措施。

对于需要频繁联合使用 VONVENDI 与重组凝血因子 VIII 的患者，应监测血浆凝血因子 VIII 活性（FVIII：C）水平，因为持续过量的血浆凝血因子 VIII 水平会增加发生血栓栓塞的风险。

在临床试验中，共计 80 例血管性血友病患者接受了 VONVENDI 治疗，其中 1 例患者在进行全髋关节置换手术后，在围手术期发生了近端深静脉血栓。

### 过敏反应

本药品可能引发过敏反应。具体症状包括过敏性休克、全身性荨麻疹、血管性水肿、胸闷、低血压、休克、嗜睡、恶心、呕吐、感觉异常、瘙痒、烦躁不安、喘鸣和/或急性呼吸窘迫。如果出现过敏症状，应立即停止使用 VONVENDI，并采取适当的紧急治疗措施。

### **中和性抗体（抑制物）**

本药品可能存在对血管性血友病因子和/或凝血因子 VIII 的抑制物。如果未达到预期的血浆 VWF 活性水平（VWF: RCo），则应进行适当的测定，以确定是否存在抗 VWF 或抗凝血因子 VIII 的抑制物。在此情况下，可考虑采用其他治疗方案，并将患者转诊至具有血管性血友病或 A 型血友病相关治疗经验的医生。

对血管性血友病因子或凝血因子 VIII 高度抑制的患者，VONVENDI 治疗可能无效，而且输注 VONVENDI 可能导致严重的过敏反应。抑制物抗体可能伴随过敏反应出现，因此，应评估发生过敏反应的患者是否存在抑制物。

### **不良反应**

临床试验过程中，在大约 2% 的受试者（n = 80）中观察到的最常见不良反应为全身瘙痒、恶心和头晕。

一例患者在进行全髋关节置换术的过程中接受了 VONVENDI 治疗，并在随后发生了深静脉血栓。

欲了解完整的处方信息，请访问

[http://www.shirecontent.com/PI/PDFs/VONVENDI\\_USA\\_ENG.pdf](http://www.shirecontent.com/PI/PDFs/VONVENDI_USA_ENG.pdf)

夏尔和夏尔标识为 Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited 或其附属公司的注册商标。VONVENDI 为夏尔旗下全资间接附属公司百深的注册商标。

## References:

1. VONVENDI [von Willebrand factor (recombinant)] Prescribing Information.
2. National Hemophilia Foundation. "Von Willebrand Disease." National Hemophilia Foundation website. <https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/Types-of-Bleeding-Disorders/Von-Willebrand-Disease>.
3. Shire. "Introducing VONVENDI [von Willebrand factor (recombinant)]." VONVENDI website. <http://www.vonvendi.com/about/why-vonvendi/>.
4. Shire. "It's a complex disease." VONVENDI website. <http://www.vonvendi.com/von-willebrand-disease/>.
5. Favaloro E. "Towards personalised therapy for von Willebrand disease: a future role for recombinant products." Blood Transfusion. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918558/>.
6. Shire. "2016: The year recombinant VWF treatment became available." VONVENDI website. <http://www.vonvendi.com/about/why-recombinant/>.
7. Gill JC, Castaman G, Windyga J et al. "Hemostatic efficacy, safety and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease." *Blood*. 2015;126(17):2038-2046.
8. National Hemophilia Foundation. "VWD Summit Highlights." HEMAWARE website. <https://hemaware.org/story/vwd-summit-highlights>.

## 编者注

### 关于夏尔中国

夏尔是专注为罕见病患者服务的全球领导者。我们致力于在罕见病核心治疗领域开发世界一流的产品，造福全球 100 多个国家和地区的患者。这些治疗领域包括血液疾病、免疫系统疾病、神经系统疾病、遗传性血管性水肿与溶酶体贮积症、胃肠道与内科疾病，以及不断壮大的肿瘤疾病产品线。我们有着强烈的紧迫感，解决患者亟待满足的医疗需求，并致力为患者研发和提供突破性创新疗法，以帮助改善患者的生命质量，为患者及其看护者的每一段旅程保驾护航。

在中国，夏尔已经引进三大创新产品，覆盖血友病、免疫疾病和慢性肾脏疾病领域，业务遍及全国 30 多个城市并持续拓展，以实际行动为中国罕见病和专科疾病患者及其家庭带来生命曙光。

欲知更多详情请点击 [www.Shire.com.cn](http://www.Shire.com.cn)

### 前瞻性声明

除此中包含的历史事实外，本文所列事项均为前瞻性声明，包括但不限于未来战略、计划、目标、期望和意向、预计收入、临床试验的预期时间以及内测产品和

产品线产品的批准及商业潜力。此类前瞻性声明涉及一定的风险和不确定性，且随时可能发生变化。若此类风险和不确定性确有发生，会对夏尔的业绩造成重大不利影响。此类风险和不确定性包括但不限于下述各项：

- 夏尔的产品可能无法取得商业成功；
- 政府法规和市场发展会加剧价格压力并限制患者对药品的可及性，这些可能会对公司未来营收、财务状况及经营业绩带来影响；
- 夏尔需要依赖第三方为其提供对于公司业务运营来说至关重要的部分投入与服务，包括与夏尔制造流程息息相关的特定投入、服务及材料。夏尔产品供应链任一环节出现中断，都可能导致夏尔无法继续推广或开发某种商品或在一段时间内无法以商业可行的方式推广或开发某种商品；
- 夏尔的产品制造商需要接受不同监管机构的广泛监督。与制造场所、材料或制造流程变更相关的监管批准或干预措施可能会导致重大延迟、运营成本攀升、丧失产品销售契机、研发活动中断或新产品上市延迟等后果；
- 血浆疗法的生产性质可能导致夏尔无法及时响应市场力量或无法有效管理自身的产能；
- 夏尔产品组合中的产品处于研发各个阶段。这些产品最终能否开发成功具有很大的不确定性，需要投入大量费用和时间，且无法保证此类产品能够通过监管部门的审批；
- 某些客户的行为可能会影响夏尔销售或推广产品获利的能力。此类客户采购或分销产品的模式一旦发生波动，可能会对夏尔的营收、财务状况或经营业绩产生不利影响；
- 未能遵守有关产品销售和推广的法律法规可能会对夏尔的营收和盈利能力产生重大不利影响；
- 夏尔的产品或备选产品在运营所在地的产品市场中面临着激烈的竞争，包括源自仿制药的竞争；

- 夏尔的专利产品面临着来自仿制药的强大竞争压力
- 法务事宜、税务稽查及其他争端，包括公司执行和捍卫业务运营所需的专利及其他知识产权的能力等方面一旦出现不利结果，可能对夏尔的营收、财务状况或经营业绩产生重大不利影响；
- 夏尔可能无法取得、维持、行使或捍卫运营业务所需的知识产权；
- 夏尔面临着与其他公司或组织争夺高素质人才的激烈竞争；
- 无法成功地执行或达成收购及增长战略中描绘的战略目标，可能会对夏尔的财务状况和经营业绩产生不利影响；
- 夏尔的增长战略部分依赖于自身通过外部合作扩展产品组合范围的能力，若此举不成功，则可能对夏尔产品的开发和销售带来不利影响；
- 全球经济增长放缓或夏尔业务运营所在国经济不稳定可能对夏尔的业务带来不利影响，并加大夏尔客户的拒付风险；
- 外汇汇率和利率的变化可能会对夏尔的经营业绩和资金流动性带来重大不利影响；
- 夏尔受制于不断演变的、复杂的税收法律，这可能为夏尔招致额外的负债，进而对夏尔的财务状况或经营业绩产生不利影响；
- 上市产品未能有效发挥作用或成为不良副作用的根因，可能会导致夏尔声誉受损、产品撤回或针对夏尔采取的法律行动；
- 夏尔对信息技术依赖程度较高，其系统和基础设施均面临一定风险，包括服务中断、敏感或保密信息丢失、网络攻击及其他安全漏洞或数据泄露等风险，进而对公司营收、财务状况及经营业绩产生重大不利影响；
- 夏尔面临着与英国脱离欧盟相关的风险；



- 为了注资收购百深，夏尔可能会产生大量额外的债务，由此降低夏尔的业务灵活性并提升借款成本；
- 夏尔对神经系统疾病产品线的持续性战略评估可能会分散公司领导层及员工的专注力，也可能无法达到提升经营业绩或财务业绩的预期结果；此次战略评估一旦完成，无法保证除当前已经公布的变革内容外，是否还会导致其他额外的战略性转变；
- 武田药品工业株式会社宣布其正在考虑与夏尔接洽，可能向夏尔发出收购要约造成的潜在不确定性。

夏尔以 10-K 格式提交的最新年度报告和以 10-Q 格式提交的后续季度报告中列出或描述的风险、不确定性和其他事宜，包括“第 1A 项——风险因素”及以 8-K 表格提交的后续报告和其他提交给美国证券交易委员会的文件中列明的风险。请登录夏尔网站了解这些信息。

现予以明确，由我司或我司代表做出的所有前瞻性声明均完全受到本警示性声明的制约。我司提醒广大用户，对于截至本警示性声明日期的所有前瞻性声明，切勿过度依赖。除非适用法律另有规定，对于本警示性声明日期之后出现的新信息以及未来事件或状况，我司不承担更新或修改前瞻性声明的义务。