



## Соопштение

РОШ Македонија ДООЕЛ СКОПЈЕ  
Деловен Центар Сити Плаза  
Ул. Св. Кирил и Методиј бр. 7, кат 2  
1000 Скопје Македонија  
Тел. 02 3103 500  
Факс 02 3 103 505

Скопје, 05. март 2018 година

Европската Комисија го одобри лекот Hemlibra® за третман на лица со хемофилија А со инхибитори

- После 20 години одобрен е нов лек во Европа за третман на лица со хемофилија А со инхибитори
- Hemlibra® покажа супериорна ефикасност во однос на други терапевтски опции со агенци за заобиколување во две фаза III клинички студии кај возрасни, адолесценти и деца
- Администрација на лекот еднаш неделно, субкутано (под кожно) може да придонесе во намалување на товарот на третманот кај лицата со хемофилија А

„Рош“ неодамна објави дека Европската Комисија го одобри лекот Hemlibra® (emicizumab) за рутинска профилакса на крварење кај лица со хемофилија А со инхибитори на факторот VIII. Hemlibra може да се користи кај сите возрасни групи. Скоро едно од три лица со тешка форма на хемофилија А може да развие инхибитори на фактор VIII, што го зголемува ризикот од живото-загрозувачки крварења или повторувачки епизоди на крварења кои може да предизвикаат трајни оштетувања на зглобовите.<sup>1</sup> Кај лицата со хемофилија А со инхибитори за 70% е зголемен ризикот од смрт во споредба со лица без инхибитори.<sup>2</sup>

„Ова одобрение е одлична вест за лицата со хемофилија А со инхибитори на фактор VIII во Европа. Развојот на инхибитори не само што ги става пациентите на зголемен ризик од чести и сериозни крварења, туку и го отежнува менаџирањето на нарушувањето, со лимитиран број на достапни терапевтски опции во моментот“, изјави проф. д-р Johannes Oldenburg од Институтот за експериментална хематологија и трансфузиона медицина, Универзитет во Бон, Германија. „Намалувањето на крварењето и подобрувањето на квалитетот на живот, прикажани при употреба на Hemlibra наспроти моменталните терапевтски опции, го поддржуваат потенцијалот за унапредување на менаџментот на хемофилија А со инхибитори.“

РОШ Македонија ДООЕЛ  
Скопје

Деловен центар Сити плаза  
Ул. Св. Кирил и Методиј 7  
1000 Скопје  
Македонија

Тел. 02 3103 500  
Факс 02 3103 505  
www.roche.mk

„Многу сме задоволни што Европската Комисија го одобри лекот Hemlibra, обезбедувајќи нов лек за лицата со хемофилија А со инхибитори, прв пат после 20 години“, изјави д-р Сандра Хорнинг, Главен медицински директор и Шеф на одделот за развој на производи во „Рош“. „Веруваме дека Hemlibra има потенцијал да направи значајни промени во животот на лицата со хемофилија А со инхибитори, и сме посветени да работиме заедно со земјите членки на ЕУ со цел овозможување на пристап до овој значаен лек што е можно поскоро.“

Одобрението се базира на две најголеми регистрациони клинички студии кај лица со хемофилија А со инхибитори, во кои emicizumab покажал супериорна ефикасност во споредба со претходните третмани со агенци за заобиколување во профилактички цели или по потреба.

- Во студијата HAVEN 1 кај возрасни лица и адолесценти (на возраст од 12 години или постари) со хемофилија А со инхибитори, профилаксата со emicizumab покажала статистички сигнификантно намалување на третираните крварења за 87% (стапка на ризик од 0.13,  $p < 0.0001$ ) во споредба со пациентите без профилакса. Во прва интра-пациентска анализа од овој тип, профилаксата со emicizumab резултирала со статистички сигнификантно намалување на третираните крварења за 79% (стапка на ризик од 0.21,  $p = 0.0003$ ) во споредба со претходниот третман со агенци за заобиколување во профилактички цели. Овие податоци се собрани од неинтервентна студија која се изведувала пред регрутација на пациентите во HAVEN 1 студијата.
- Прелиминарните резултати од HAVEN 2 студијата кај деца помлади од 12 години со хемофилија А со инхибитори покажале дека 87% (95% CI: 66.4; 97.2) од децата кои примале emicizumab во профилактички цели немале ниту едно крварење за кое имало потреба од третман. Во интра-пациентската анализа на 13 деца кои биле вклучени во неинтервентна студија, профилаксата со emicizumab резултирала со намалување на третираните крварења за 99% (стапка на ризик од 0.01, 95% CI: 0.004; 0.044) во споредба со претходниот третман со агенци за заобиколување.

Најчестите несакани реакции од збирни податоци од клинички студии кои се јавиле кај повеќе од 10% од лицата кои примале emicizumab биле реакции поврзани со местото на инјектирање и главоболка. Во студијата HAVEN 1, кај три лица е пријавена појава на тромботична микроангиопатија (анг. thrombotic microangiopathy, TMA) додека кај две лица се јавиле сериозни тромботични настани. Овие реакции се појавиле кога, кумулативната вредност на администриран активираан концентрат на протромбински комплекс (анг. activated prothrombin complex concentrate, aPCC) (FEIBA®) во просек била повеќе од 100 U/kg за 24 часа или повеќе, при истовремена употреба на emicizumab во профилактички цели.

Овие податоци истотака доведоа до одобрување на Hemlibra® (emicizumab) од страна на Американската агенција за храна и лекови (анг. US Food and Drug

Administration, FDA) на 16 ноември 2017 година, за рутинска профилакса со цел превенција или редукција на фреквенцијата на крваречки епизоди кај возрасни лица и деца со хемофилија А со инхибитори на фактор VIII. Hemlibra била прегледана од страна на FDA во приоритетна процедура и во септември 2015 година се стекна со ознака за „Врвно медицинско откритие“, за третман на лица со 12 години или постари кои имаат хемофилија А со инхибитори. Обновените анализи од две студии, HAVEN 1 и HAVEN 2, презентирани на Годишниот состанок на Американското здружение за хематологија (анг. American Society of Hematology, ASH) декември минатата година, покажале дека emicizumab значително ја намалил стапката на крварење кај лицата со хемофилија А со инхибитори во континуитет.

Emicizumab се испитува во голема програма за клинички развој која вклучува две дополнителни фаза III студии, HAVEN 3 и HAVEN 4. Резултатите од HAVEN 3 студијата покажале статистички сигнификантни и клинички значајни намалувања на бројот на третирани крварења со тек на време, кај возрасни лица и адолесценти (деца на 12 годишна возраст или постари) со хемофилија А без инхибитори кои примале emicizumab во профилактички цели еднаш неделно или на две недели, во споредба со оние кои не примале никаков профилактички третман. Податоците од двете студии ќе бидат презентирани на следни медицински конгреси и ќе бидат поднесени до здравствените власти низ светот со цел добивање на одобрение.

### **За студијата HAVEN 1 (NCT02622321)**

HAVEN 1 е рандомизирана, мултицентрична, отворена, фаза III студија која ја проценува ефикасноста, безбедноста и фармакокинетиката на emicizumab администриран еднаш неделно субкутано како профилакса наспроти плацебо (без профилакса) кај лица со хемофилија А и инхибитори на факторот VIII. Студијата вклучила 109 пациенти со хемофилија А (12 години или постари) со инхибитори на факторот VIII, кои претходно биле лекувани со епизодни или профилактични агенци. Пациентите претходно лекувани со епизодни агенци биле рандомизирани во сооднос 2:1 да примаат профилакса со emicizumab (гранка А) или без профилакса (гранка В). Пациентите претходно лекувани со профилактични агенци за заобиколување примале emicizumab во профилактички цели (гранка С). Дополнително пациентите кои претходно биле лекувани по потреба со агенци за заобиколување биле истотака прифатени во студијата во посебна гранка (гранка D). Третман на обилни крвавења по потреба бил дозволен со агенци за заобиколување според протоколот во сите гранки.

Подолу се наведени клучните податоци од студијата HAVEN 1.

- Примарната крајна цел покажала статистички сигнификантно намалување на третираниите крварења за 87% (стапка на ризик од 0.13,  $p < 0.0001$ ) кај пациентите кои примале emicizumab во профилактички цели во споредба со пациентите без профилакса
  - Дополнително, 62,9% (95% CI: 44.9; 78.5) од пациентите кои примале emicizumab во профилактички цели немале ниту едно крварење за кое

имало потреба од третман во споредба со 5,6% (95% CI: 0.1; 27.3) од пациентите кои биле без профилакса

- Сите 12 секундарни крајни цели биле постигнати. Во прва интра-пациентска анализа од овој тип, профилаксата со emicizumab резултирала со статистички сигнификантно намалување на третираните крварења за 79% (стапка на ризик од 0.21,  $p=0.0003$ ) во споредба со претходниот третман со агенси за заобиколување во профилактички цели, податоци собрани од неинтервентна студија која се изведувала пред регрутација на пациентите во студијата
  - Дополнително, 70,8% (95% CI: 48.9; 87.4) од пациентите кои примале emicizumab во профилактички цели немале ниту едно крварење за кое имало потреба од третман во споредба со 12,5% (95% CI: 2.7; 32.4) од пациентите третирани со агенси за заобиколување во профилактични цели во текот на неинтервентната студија
- Подобрување на стапката на крварења при профилакса со emicizumab вклучувале 80% (RR=0.20,  $p<0.0001$ ) намалување на сите крварења, 92% (RR=0.20,  $p<0.0001$ ) намалување на третираните спонтани крварења, 89% (RR=0.11,  $p=0.0050$ ) намалување на третираните крварења во зглобови и 95% (RR=0.05,  $p=0.0002$ ) намалување на третираните крварења во таргет зглобови во споредба со пациентите без профилакса
- Профилаксата со emicizumab покажала статистички сигнификантно и клинички значајно подобрување на квалитетот на живот на лицата со хемофилија (Haemophilia-specific Quality of Life (Haem-A-QoL) Total Score) и физичкото здравје во споредба со пациентите без профилакса. Претходно наведеното е проценето 24 недели после започнување на третманот кај лица со 18 години или постари и биле проценети симптомите поврзани со хемофилија (болни отоци и присуство на болка во зглобови) како и физичките функции (болка при движење и потешкотии при одење)
- Профилаксата со emicizumab истотака покажала статистички сигнификантно и клинички значајно подобрување на EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire (EQ-5D-5L) скалата за проценка на индексот на корисност и визуелната аналогна скала на EQ-5D-5L во споредба со пациентите без профилакса. Претходно наведеното е проценето 24 недели после започнувањето на третманот кај возрасни и адолесценти на 12 годишна возраст или постари, и направена е проценка на целосната здравствена состојба (мобилност, грижа за себе, вообичаени активности, болка/непријатност и вознемиреност/депресија).

### За студијата HAVEN 2 (NCT02795767)

HAVEN 2 е мултицентрична, отворена, фаза III клиничка студија со една гранка, кај деца помали од 12 години со хемофилија A со инхибитори на фактор VIII. Студијата ја евалуира ефикасноста, безбедноста и фармакокинетиката на emicizumab администриран еднаш неделно субкутано како профилакса. Прелиминарната анализа за ефикасност после најмалку 12 недели вклучува 23 деца.

- После средно следење од 38,1 недела, прелиминарните анализи покажале дека 87% (95% CI: 66.4; 97.2) од децата кои примале emicizumab немале ниту едно крварење за кое имало потреба од третман. Прелиминарните анализи истотака покажале:
  - 34,8% (95% CI: 16.4; 57.3) од децата немале ниту едно крварење за кое имало потреба од третман, вклучувајќи ги сите третирани и нетретирани крварења
  - 95,7% (95% CI: 78.1; 99.9) од децата немале ниту едно спонтано крварење за кое имало потреба од третман
  - 95,7% (95% CI: 78.1; 99.9) од децата немале ниту едно крварење во зглобовите за кое имало потреба од третман
  - 100% (95% CI: 85.2; 100) од децата немале ниту едно крварење во таргет зглобови за кое имало потреба од третман
- Во интра-пациентската анализа, 13 деца кои учествувале во неинтервентната студија имале годишна стапка на третирани крварења од 17,2 (95% CI: 12.4; 23.8) при претходен третман со агенси за заобиколување (n=12) или по потреба (n=1) во споредба со 0,2 (95% CI: 0.1; 0.8) при профилакса со emicizumab, што соодветствува со 99% (RR=0.01, 95% CI: 0.004; 0.044) намалување на стапката на крварења. При профилакса со emicizumab, 11 деца (84,6%) немале ниту едно крварење за кое имало потреба од третман.

### За emicizumab

Emicizumab е биспецифично моноклонално антителио дизајнирано да ги спои факторите IXa и X, протеини потребни за да се активира природната коагулациска каскада и да се воспостави повторно процесот на коагулација на крвта кај лицата со хемофилија A. Emicizumab како профилакса (превентивно) може да се администрира преку поткожна (супкутана) инјекција на претходно подготвен раствор еднаш неделно. Клиничкиот програм за развој на лекот ја истражува безбедноста и ефикасноста на emicizumab и неговиот потенцијал да ги надмине тековните клинички предизвици како што се краткотрајните ефекти на постоечките лекови за третман, развој на инхибитори на факторот VIII и потребата за чест венски пристап. Emicizumab е откриен од страна на Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. и создаден во соработка меѓу Chugai, Roche и Genentech. Неоддамна лекот emicizumab доби одобрение за ставање на лек во промет во САД од страна на Американската агенција за храна и лекови (анг. FDA, Food and Drug Administration) за третман на лица со хемофилија A и инхибитори на фактор VIII.

### За хемофилија A

Хемофилија A е наследно, сериозно нарушување при кое крвта на пациентот не се згрутчува соодветно, водејќи кон неконтролирано и често спонтано крварење. Хемофилија A засега околу 320.000 лица низ целиот свет,<sup>3,4</sup> од кои околу 50-60% од нив имаат тешка форма на нарушување.<sup>5</sup> Лицата со хемофилија A имаат или недостаток или отсуство на протеин на коагулација, таканаречен фактор VIII. Кај здрави лица, кога ќе настане крварење, факторот VIII се врзува за факторите на коагулација IXa и X, што претставува критичен фактор во формирање на коагулум

кој го спречува крвавењето. Во зависност од тежината на нивното нарушување, лицата со хемофилија А може да крварат често, особено во нивните зглобови или мускули.<sup>3</sup> Овие крварења може да претставуваат значаен здравствен проблем бидејќи често предизвикуваат болка и може да води кон хроничен оток, деформитет, намалена подвижност и долготрајна оштета на зглобовите.<sup>6</sup> Сериозна компликација во тек на третманот со фактори на коагулација е развој на инхибитори на факторот VIII.<sup>7</sup> Инхибиторите се антитела создадени од имуниот систем кои се врзуваат и ја блокираат ефикасноста на заменскиот фактор за коагулација VIII,<sup>8</sup> со што е тешко, или невозможно да се постигне задоволително ниво на фактор VIII потребно за контрола на крвавењето.

### **„Рош“ во хематологија**

Пред повеќе од 20 години, „Рош“ започна со развојот на лекови што го менуваат третманот на повеќе хематолошки заболувања. Денес, „Рош“, инвестира повеќе од кога било во обидот да пронајде иновативни третмански опции за луѓето со хематолошки заболувања. Како дополние на одобрените лекови MabThera<sup>®</sup> (rituximab), Gazyva<sup>®</sup> (obinutuzumab), Venclexta (venetoclax) во соработка на Abbvie, во „Рош“ се работи на подготовка на потенцијални хематолошки лекови, кои вклучуваат anti-PDL1 Tecentriq (atezolizumab), антитело-лек конјугат anti-CD79b (polatuzumab vedotin/RG7596) и мала молекула антагонист на MDM2 (idasanutlin/RG7388). „Рош“ е посветен на откривање на нови молекули не само за третман на хематолошките заболувања, со развој на Hemlibra (emicizumab), биспецифично моноклонално антитело за третман на хемофилија А.

### **За „Рош“**

„Рош“ е глобален пионер на полето на фармацијата и дијагностиката насочен кон унапредување на науката заради подобрување на животот на луѓето. Обединетите сили на фармацијата и дијагностиката под еден покрив го направија „Рош“ лидер во персонализираната медицина - стратегија чија цел е лекувањето да се приспособи кон секој пациент на најдобар можен начин.

„Рош“ е најголемата биотехнолошка компанија во светот, со вистински диференцирани производи во областа на онкологијата, имунологијата, заразните болести, офталмологијата и болестите на централниот нервен систем. Исто така, „Рош“ е светски лидер за ин-витро дијагностика, ткивна канцер-дијагностика и предводник во контролата на дијабетесот.

Основан во 1896 година, „Рош“ и натаму бара подобри начини за спречување, дијагностицирање и лекување на болестите, и дава одржлив придонес кон општеството. Компанијата е насочена и кон подобрување на пристапот на пациентите до медицински иновации, преку соработка со сите релевантни чинители. Триесет лекови развиени од „Рош“ се вклучени во модел-листите со основни (есенцијални) лекови на Светската здравствена организација, меѓу кои и антибиотици за спасување на животот, антималярици и лекови против рак. Девет години по ред, во Индексите за одржливост на Dow Jones (DJSI), „Рош“ е потврден како лидер на групацијата во смисла на одржливост, во рамките на индустријата за лекови, биотехнологија и природните науки.



Групацијата „Рош“ со седиште во Базел, Швајцарија, е активна во повеќе од 100 земји и во текот на 2017 година бројот на вработените беше 94.000 луѓе ширум светот. Во 2017 година, „Рош“ инвестираше 10,4 милијарди швајцарски франци во истражување и развој и прикажа продажба од 53,3 милијарди швајцарски франци. Genentech, во Соединетите Американски Држави, е членка во целосна сопственост на групацијата „Рош“. „Рош“ е мнозински акционер на Chugai Pharmaceuticals, Јапонија.

За повеќе информации, Ве молиме посетете ја страницата <http://www.roche.mk/>.

Сите заштитени имиња употребени или споменати во ова соопштение се заштитени со закон.

### Референци:

1. European Haemophilia Consortium. Пристапено: јануари 2018 година. Достапно на: <https://www.ehc.eu/bleeding-disorders/inhibitors/>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Пристапено: февруари 2018 година. Достапно на: [www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/features/inhibitor-severe-hemophilia-a.html](http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/features/inhibitor-severe-hemophilia-a.html).
3. WFH. Guidelines for the management of haemophilia 2012. Пристапено: декември 2017 година. Достапно на: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>.
4. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *The Lancet* 2012; 370:1447-1456.
5. Marder VJ, et al. Hemostasis and Thrombosis. *Basic Principles and Clinical Practice*. 6th Edition, 2013. Milwaukee, Wisconsin. Lippincott Williams and Wilkin.
6. Franchini M, Mannucci PM. Haemophilia A in the third millennium. *Blood Rev* 2013; 179-84.
7. Gomez K, et al. Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. *Blood Transfus*. 2014; 12:s319-s329.
8. Whelan, SF, et al. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of haemophilia A patients. *Blood* 2013; 121: 1039-48.