

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 30, 2018

VOL. 379 NO. 9

Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A
without Inhibitors

J. Mahlangu, J. Oldenburg, I. Paz-Priel, C. Negrier, M. Niggli, M.E. Mancuso, C. Schmitt, V. Jiménez-Yuste, C. Kempton,
C. Dhalluin, M.U. Callaghan, W. Bujan, M. Shima, J.I. Adamkewicz, E. Asikanius, G.G. Levy, and R. Kruse-Jarres

後藤/長谷川

背景

- 重症血友病Aは第Ⅷ因子製剤の定期補充が治療法
- トラフ値を保つために週2回投与が必要
- 治療をしていても出血はしうる
- 繰り返す出血は関節な破壊につながる
- 有効性、経済的に有効な治療が必要

先行研究

- インヒビター保有血友病A（成人、青年）に対して定期投与で出血抑制効果を示した（HAVEN 1 試験）
- インヒビター保有血友病A（小児 <13歳）に対しても同様の結果を認めた（HAVEN 2 試験）

対象

- 第VIII因子インヒビターを持たない
- 12歳以上
- 第VIII因子製剤による定期補充療法もしくは出血時止血療法を受けていた152名

研究デザイン

試験開始前に第Ⅷ因子製剤による出血時止血療法を受けていた患者群

A群 (n=36)	Emicizumab 3.0 mg/kg を週1回、4週間定期投与後 1.5mg/kg減量して週1回定期投与
B群 (n=35)	Emicizumab 3.0 mg/kg を週1回、4週間定期投与後 3.0mg/kgを2週に1回定期投与
C群 (n=18)	Emicizumab 非投与群

試験開始前に第Ⅷ因子製剤の定期補充療法を受けていた患者群

D群 (n=36)	Emicizumab 3.0 mg/kg を週1回、4週間定期投与後 1.5mg/kg減量して週1回定期投与
-----------	---

主要評価項目

Emicizumab定期投与群（A群およびB群）の
非投与群（C群）に対する治療を要した出血
頻度の抑制の程度

副次的評価項目

- Emicizumab定期投与群（A群およびB群）の非投与群（C群）に対する全出血頻度
- 治療を要した特発性出血頻度、治療を要した関節出血頻度、治療を要した標的関節出血頻度
- 健康に関連する生活の質（HRQoL）スコア／健康状態
- 第VIII因子製剤の定期補充から本剤の定期投与に切り替えた群（D群）における切り替え前に対する出血頻度および安全性等

主要評価項目

治療を要した出血

患者群	週1定期投与 A群 (n=36)	2週に1回定期投与 B群 (n=35)	定期投与非実施 C群 (n=18)
有効性評価期間中央値 (週) (最小値-最大値)	29.6 (17.3-49.6)	31.3 (7.3-50.6)	24.0 (14.4-25.0)
モデル年間出血頻度 (回/年) (95%CI)	1.5 (0.9;2.5)	1.3 (0.8;2.3)	38.2 (22.9;63.8)
定期投与非実施群に対する減少率 (RR, Wald検定; p値)	96% (0.04, p<0.0001)	97% (0.03, p<0.0001)	N/A
年間出血頻度中央値 (回/年) (四分位範囲)	0.0 (0.0;2.5)	0.0 (0.0;1.9)	40.4 (25.3; 56.7)
出血ゼロ達成患者率 (%) (95%CI)	55.6 (38.1;72.1)	60 (42.1; 76.1)	0.0 (0.0; 18.5)
出血数0-3達成患者率 (%) (95%CI)	91.7 (77.5; 98.2)	94.3 (80.8; 99.3)	5.6 (0.1; 27.3)


副次的評価項目

副次的評価項目と出血頻度減少率 (Wald検定)

	A群	B群
全出血	95%(p<0.0001)	94%(p<0.0001)
治療を要した特発性出血	94%(p<0.0001)	98%(p<0.0001)
治療を要した関節出血	96%(p<0.0001)	97%(p<0.0001)
治療を要した標的関節出血	95%(p<0.0001)	95%(p<0.0001)

D群における比較

Table 2. Treated Bleeding Events in Participants Receiving Efficizumab Prophylaxis (Group D), as Compared with Events in the Same Participants during Prophylactic Factor VIII Treatment Previously in the Noninterventional Study.*

Variable	Group D in Current Trial: Efficizumab Prophylaxis (N=48)	Noninterventional Study: Factor VIII Prophylaxis (N=48)
Median duration of efficacy period (range) — wk†	33.7 (20.1–48.6)	30.1 (5.0–45.1)
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI)‡	1.5 (1.0–2.3)	4.8 (3.2–7.1)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.32 (0.20–0.51)	—
Percent difference vs. control	-68§ 	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–2.1)	1.8 (0.0–7.6)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	54 (39–69)	40 (26–55)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	92 (80–98)	73 (58–85)

D群における比較

治療を要した出血頻度の個体内比較 (副次的評価項目)
(D群に割り付けられた患者のうち、日介入試験に参加していた患者群 n=48)

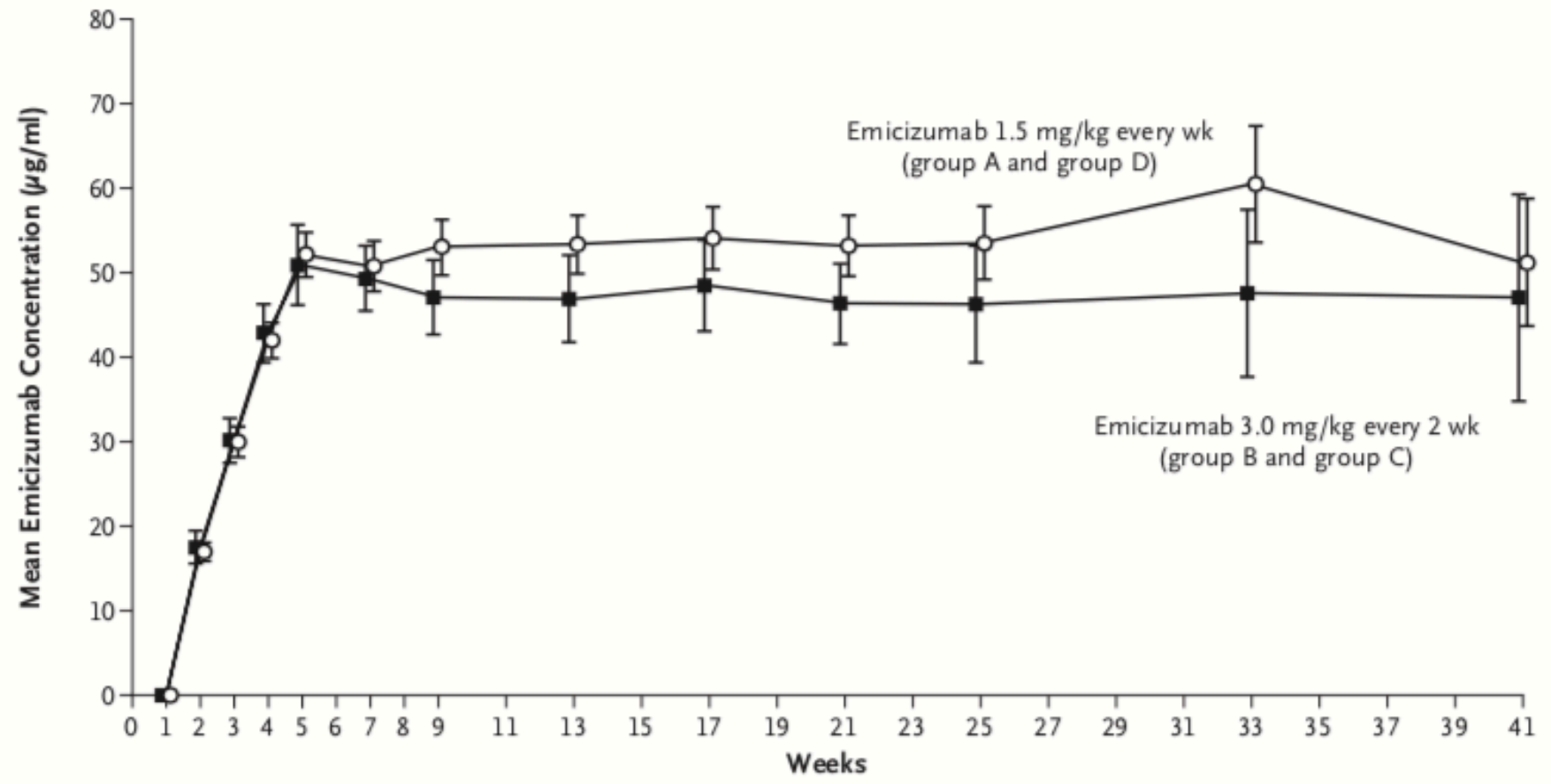
患者群 (個体内比較)	第VIII因子製剤による定期補充	Emicizumab定期投与
有効性評価期間中央値 (週) (最小値-最大値)	30.1 (5.0-45.1)	33.7 (20.1-48.6)
モデル年間出血頻度 (回/年) (95%CI)	4.8 (3.2; 7.1)	1.5 (1.0; 2.3)
非介入試験での第VIII因子製剤による定期補充に対する減少率 (RR、Wald検定；p値)	68% (0.32, p<0.0001)	
年間出血頻度中央値 (回/年) (四分位範囲)	1.8 (0.0; 7.6)	0.0 (0.0; 2.1)
出血ゼロ達成患者率 (%) (95%CI)	39.6 (25.8; 54.7)	54.2 (39.2; 68.6)
出血0-3達成患者率 (%) (95%CI)	72.9 (58.2; 84.7)	91.7 (80.0; 97.7)

安全性

Table 3. Adverse Events in Participants Receiving Emicizumab Prophylaxis, According to Trial Group.

Variable	Group A: Emicizumab Once Weekly (N = 36)	Group B: Emicizumab Every 2 Wk (N = 35)	Group C: Emicizumab Every 2 Wk (N = 16)*	Group D: Emicizumab Once Weekly (N = 63)	Total (N = 150)
Median duration of exposure period (range) — wk	29.3 (17.3–49.1)	30.1 (6.1–50.1)	7.1 (0.1–26.1)	33.1 (18.0–48.1)	29.0 (0.1–50.1)
No. of adverse events	143	145	19	236	543
Most common adverse events — no. of participants (%)†					
Injection-site reaction‡	9 (25)	7 (20)	2 (12)	20 (32)	38 (25)
Upper respiratory tract infection	4 (11)	4 (11)	0	8 (13)	16 (11)
Nasopharyngitis	2 (6)	6 (17)	0	10 (16)	18 (12)
Arthralgia	7 (19)	6 (17)	1 (6)	14 (22)	28 (19)
Headache	3 (8)	4 (11)	1 (6)	8 (13)	16 (11)
Influenza	1 (3)	3 (9)	0	5 (8)	9 (6)
No. of serious adverse events§	1	3	0	10	14
Adverse event leading to discontinuation of treatment — no. of participants (%)	0	1 (3)¶	0	0	1 (1)

藥物動態



No. of Participants

Emicizumab 1.5 mg/kg every wk	96	97	98	95	96	92	96	92	87	87	75	41	16
Emicizumab 3.0 mg/kg every 2 wk	46	48	47	43	44	42	40	38	36	37	26	15	10

Discussion

- A群及びB群は95%以上出血率の低下を認めた
- 第Ⅷ因子の存在下でも有害事象に関係しない
- 投与方法によって効果に有意差なし
- D群は個人で比較しているが68%出血率の低下を認めた
- ベクターを使った治療法も研究されている