

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

VOL. 377 NO. 9

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 31, 2017

WWW.NEJM.ORG



808 THIS WEEK AT NEJM.ORG

PERSPECTIVE

- 801 A Tale of Two Epidemics — HCV Treatment among Native Americans and Veterans
B. Reilley and J. Leston
- 803 Interprofessional Education — A Foundation for a New Approach to Health Care
A. Dow and G. Thibault
- 805 Abandonment R. Srivastava
-
- ORIGINAL ARTICLES**
- 809 Zastosowanie emicizumabu w profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A i inhibitorami czynnika VIII
J. Oldenburg i wsp.
- 819 Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy
K.J. Pasi and Others
- 829 Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer
S. Peters and Others
- 839 Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes
J.F.E. Mann and Others

REVIEW ARTICLES

- 849 Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer
M. Reck and K.F. Rabe
- 862 Porphyria
D.M. Bissell, K.E. Anderson, and H.L. Bonkovsky

IMAGES IN CLINICAL MEDICINE

- 873 Eosinophilic Bronchitis
Y. Ren and H. Dai
- e11 Sturge–Weber Syndrome
S. Desai and C. Glasier

CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

- 874 A Man with Acute Chest Pain
D.E. Drachman and Others

EDITORIALS

- 884 Bispecific Antibody Therapy in Hemophilia
D. Lillicrap
- 885 A New Chapter for Diabetic Kidney Disease
I.H. de Boer

SPECIAL REPORT

- e12 Public Opinion about the Future of the Affordable Care Act
R.J. Blendon and J.M. Benson

CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH

- 888 Targeting the Colorectal Cancer Stem Cell
J.P. Medema

CORRESPONDENCE

- 891 Melanoma Sentinel-Node Metastasis
- 893 Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations
- 894 Myeloproliferative Neoplasms
- 896 Medical Assistance in Dying

NOTICES

- 899 CONTINUING MEDICAL EDUCATION

Reprinty wydawnictwa NEJM nie stanowią jedyne go źródła informacji klinicznej na ten temat. Wszystkie aktualne informacje kliniczne na ten temat można odnaleźć na stronie wydawnictwa NEJM www.nejm.org oraz w innych źródłach medycznych.

Zastosowanie emicizumabu w profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A i inhibitorami czynnika VIII

Johannes Oldenburg, M.D., Ph.D., Johnny N. Mahlangu, M.D., Benjamin Kim, M.D., Christophe Schmitt, Pharm.D., Michael U. Callaghan, M.D., Guy Young, M.D., Elena Santagostino, M.D., Ph.D., Rebecca Kruse-Jarres, M.D., M.P.H., Claude Negrier, M.D., Ph.D., Craig Kessler, M.D., Nancy Valente, M.D., Elina Asikanius, M.Sc., Gallia G. Levy, M.D., Ph.D., Jerzy Windyga, M.D., Midori Shima, M.D., Ph.D.

STRESZCZENIE

WPROWADZENIE

Emicizumab (ACE910) łączy aktywowany czynnik IX z czynnikiem X w celu przywrócenia czynności aktywowanego czynnika VIII, zaburzonej u chorych na hemofilię A. W przedstawionym wielośrodkowym badaniu klinicznym fazy 3 przeanalizowano skuteczność emicizumabu podawanego podskórnie 1 raz/tydzień w profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A i inhibitorami czynnika VIII.

METODY

Do badania włączono chorych w wieku 12 lat lub starszych, którzy przyjmowali wcześniej doraźnie czynniki omijające. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej profilaktycznie emicizumab (grupa A) lub do grupy bez profilaktyki (grupa B). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była różnica pomiędzy częstością występowania krwawień w grupie A i w grupie B. Chorym, którzy wcześniej przyjmowali profilaktycznie koncentraty omijające, podawano profilaktycznie emicizumab (grupa C).

WYNIKI

Do badania włączono ogółem 109 chorych płci męskiej z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitorów czynnika VIII. Roczna częstość występowania krwawień wyniosła 2,9 epizodu (95% przedział ufności, 1,7–5,0) w grupie profilaktyki z użyciem emicizumabu (grupa A, 35 uczestników) wobec 23,3 epizodu (95% przedział ufności, 12,3–43,9) wśród chorych nieotrzymujących profilaktyki (grupa B, 18 uczestników), co odpowiada statystycznie istotnej różnicy wynoszącej 87% na korzyść profilaktycznego podawania emicizumabu ($p < 0,001$). U 22 pacjentów w grupie A (63%) w ogóle nie odnotowano krwawień w porównaniu z 1 chorym bez krwawień (6%) w grupie B. Wśród 24 osób w grupie C uczestniczących w badaniu nieinterwencyjnym, które otrzymywały profilaktycznie emicizumab, wykazano statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania krwawień o 79% w porównaniu z częstością krwawień w trakcie wcześniejszej profilaktyki z użyciem czynnika omijającego ($p < 0,001$). Odnotowano łącznie 198 zdarzeń niepożądanych u 103 chorych przyjmujących profilaktycznie emicizumab; najczęstszymi zdarzeniami były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (15% chorych). Mikroangiopatia zakrzepowa, podobnie jak zakrzepica, wystąpiła u 2 pacjentów (w analizie głównej) otrzymujących wielokrotne wlewy koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny w leczeniu krwawień przełomowych. Nie wykazano przeciwciał skierowanych przeciwko emicizumabowi.

PODSUMOWANIE

Profilaktyczne podawanie emicizumabu w porównaniu z niestosowaniem profilaktyki statystycznie istotnie zmniejszyło częstość występowania krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną obecnością inhibitorów czynnika VIII. (Badanie sfinansowane przez firmy F. Hoffmann-La Roche i Chugai Pharmaceutical; numer badania HAVEN 1 w bazie ClinicalTrials.gov, NCT02622321).

Z: Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Niemcy (J.O.); Haemophilia Comprehensive Care Centre, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand i National Health Laboratory Service, Johannesburg (J.N.M.); Genentech, South San Francisco (B.K., N.V., G.G.L.) i Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles (G.Y.) – obydwa ośrodki w Kalifornii; F. Hoffmann-La Roche, Bazylea, Szwajcaria (C.S., E.A.); Children's Hospital of Michigan, Detroit (M.U.C.); Angelo Bianchi Bonomi Hemofilia and Thrombosis Center, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Ca' Granda Foundation, Ospedale Maggiore Policlinico, Mediolan (E.S.); Bloodworks Northwest, Seattle (R.K.J.); Louis Pradel Cardiology Hospital, University Claude Bernard, Lyon, Francja (C.N.); Georgetown University Medical Center, Washington, DC (C.K.); Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska (J.W.); Department of Pediatrics, Nara Medical University, Kashihara, Japonia (M.S.). Prośby o przedruki prosimy kierować na adres: Dr. Johannes Oldenburg, Universitätsklinikum Bonn, Institute of Experimental Hematology and Transfusion Medicine, Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn, Germany, lub na adres mailowy johannes.oldenburg@ukbonn.de.

Artykuł opublikowano 10 lipca 2017 r. i zaktualizowano 15 sierpnia 2017 r. na stronie internetowej NEJM.org.

N Engl J Med 2017;377:809-18.
DOI: 10.1056/NEJMoA1703068

Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.

HEMOFILIA A CHARAKTERYZUJE SIĘ WYSTĘPOWANIEM spontanicznych lub pourazowych krwawień, spowodowanych zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII [1]. Standardem leczenia chorych na hemofilię A z ciężkimi krwawieniami jest obecnie profilaktyczne podawanie dożylnie czynnika VIII 2 lub 3 razy/tydzień. U ok. 30% pacjentów z hemofilią A ekspozycja na koncentraty czynnika VIII wiąże się jednak z powstawaniem przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko czynnikowi VIII (inhibitorów), dlatego zastępcze podawanie czynnika VIII staje się u nich nieskuteczne [2]. Występowanie inhibitorów prowadzi do istotnych powikłań oraz do pogorszenia zależnej od stanu zdrowia jakości życia (HRQoL, *health-related quality of life*) [3–5]. Leczenie chorych na hemofilię A z wysokim mianem inhibitorów (≥ 5 jednostek Bethesda [j.B.]/ml) obejmuje eradykację z wywołaniem tolerancji immunologicznej oraz doraźne lub profilaktyczne podawanie czynników omijających (rekombinowanego aktywowanego czynnika VII [czynnik VIIa] albo koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny [APCC, *activated prothrombin complex concentrate*]) [2]. Skuteczność czynników omijających nie jest jednak optymalna, a oba sposoby leczenia wiążą się z koniecznością wykonywania częstych wlewno dożylnych, uzależnionych od dostępu żylnego. W związku z tym konieczne jest opracowanie skuteczniejszych i mniej obciążających sposobów leczenia.

Emicizumab (ACE910) jest rekombinowanym humanizowanym biswoistym przeciwciałem monoklonalnym [6, 7]. Łączy aktywowany czynnik IX z czynnikiem X, przywracając niedostateczną czynność czynnika VIII, niezbędną do prawidłowego krzepnięcia. Dzięki unikalnej budowie emicizumab nie powinien podlegać działaniu inhibitorów czynnika VIII ani wywoływać powstawania nowych inhibitorów. W niewielkim badaniu klinicznym fazy 1, w którym podawano podskórnie emicizumab 1 raz/tydzień, nie stwierdzono występowania toksyczności ograniczających dawkę, a leczenie to wyraźnie zmniejszało częstość występowania epizodów krwawienia u chorych na hemofilię A zarówno z obecnością, jak i bez obecności inhibitorów [8].

W badaniu klinicznym fazy 3 HAVEN 1 oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę emicizumabu podawanego profilaktycznie podskórnie 1 raz/tydzień chorym na hemofilię A z obecnością inhibitorów. Głównym celem badania było porównanie częstości występowania krwawień u pacjentów leczonych wcześniej doraźnie czynnikami omijającymi, którzy otrzymywali profilaktycznie emicizumab, z tymi bez profilaktyki. Zaplanowano też prospektywne nieinterwencyjne badanie kliniczne (numer w bazie ClinicalTrials.gov, NCT02476942) prowadzone w ramach badań

klinicznych nad emicizumabem, mające na celu bezpośrednie i dokładne porównanie wyników wcześniejszego leczenia czynnikami omijającymi z wynikami profilaktyki z użyciem emicizumabu u poszczególnych chorych. W ramach tego badania zbierano szczegółowe dane pochodzące z praktyki klinicznej dotyczące epizodów krwawienia oraz bezpieczeństwa w grupie chorych na hemofilię A, którzy otrzymywali doraźnie lub profilaktycznie czynniki omijające zgodnie z lokalną praktyką kliniczną [9]. Chorzy ci mogli następnie wziąć udział w badaniu HAVEN 1, o ile spełniali kryteria włączenia.

METODY

NADZÓR AND BADANIEM

Niniejsze wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne fazy 3 rozpoczęto 17 listopada 2015 r. Opóźnienie w rejestracji badania (2 grudnia 2015 r.) było efektem nieoczekiwanej nieprawidłowości wewnętrznych systemów monitorowania sponsora (firmy F. Hoffmann-La Roche), która uniemożliwiła poprawne oszacowanie czasu włączenia pierwszego chorego; 1 uczestnik został włączony do badania przed jego rejestracją. Schemat badania opracował sponsor, a dane zbierali uczestnicy oraz badacze w poszczególnych ośrodkach. Analizę danych przeprowadził statystyk i farmakolog badania (obaj zatrudnieni przez sponsora), którzy odpowiadają za kompletność i dokładność danych oraz analiz. Pierwszą wersję artykułu przygotowała firma Envision Pharma Group (przy finansowaniu przez firmę F. Hoffmann-La Roche) na podstawie sugestii autorów, a następnie wszyscy autorzy dokonali krytycznego przeglądu tej wersji. Wszyscy autorzy mieli dostęp do danych oraz potwierdzają przestrzeganie protokołu i planu analizy statystycznej, dostępnych wraz z pełną wersją niniejszego artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

Badanie przeprowadzono w 43 ośrodkach (w 14 krajach), zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji [10] oraz zasadami Deklaracji Helsińskiej [11]. W każdym ośrodku protokół badania zaakceptowała komisja opiniująca badania kliniczne lub komisja bioetyczna. Wszyscy dorośli uczestnicy badania lub prawni przedstawiciele wyrazili pisemnie świadomą zgodę na udział w badaniu przed jego rozpoczęciem, a uczestnicy nastoletni (w wieku 12–17 lat) dodatkowo pisemnie potwierdzili swoją zgodę. Datę odcięcia danych do głównej analizy oraz wszystkie punkty czasowe przedstawione w niniejszej publikacji określono jako 25 października 2016 r.

UCZESTNICY BADANIA

Do badania (również do badania nieinterwencyjnego) włączono chorych z rozpoznaniem wrodzonej

hemofilii A (dowolny stopień nasilenia) w wieku 12 lat lub starszych, ze stwierdzanym wcześniej wysokim mianem inhibitora czynnika VIII (≥ 5 j.B./ml), którzy przednio otrzymywali doraźnie lub profilaktycznie czynniki omijające. Pozostałe kryteria włączenia przedstawiono w części *Metody* w załączniku uzupełniającym, dostępnym na stronie internetowej NEJM.org.

SCHEMAT BADANIA

Chorych, którzy wcześniej przyjmowali doraźnie czynniki omijające, przydzielano losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej profilaktycznie emicizumab podskórnie w dawce 3,0 mg/kg/tydzień przez 4 tygodnie, a następnie 1,5 mg/kg/tydzień (grupa A) lub do grupy kontrolnej (nieotrzymującej profilaktyki z użyciem emicizumabu; ze względu na otwarty charakter badania chorzy ci nie otrzymywali wstrzyknięć podskórnych; grupa B) (ryc. S1 i S2 w załączniku uzupełniającym). Pacjentów leczonych wcześniej profilaktycznie czynnikami omijającymi włączono do grupy C, otrzymującej profilaktycznie emicizumab. Grupa D (także przyjmująca profilaktycznie emicizumab) obejmowała chorych niekwalifikujących się do grupy A, B ani C przed zamknięciem rekrutacji do badania HAVEN 1. Chorzy przydzieleni losowo do grupy B mogli otrzymywać profilaktycznie emicizumab po upływie co najmniej 24 tygodni badania (pozostawali wtedy w grupie B). Wszyscy chorzy leczeni emicizumabem przyjmowali tę samą dawkę według tego samego schematu; mogli też, w zależności od potrzeby, otrzymywać doraźnie koncentraty omijające w leczeniu krwawień przełomowych.

Po co najmniej 24 tygodniach profilaktycznego podawania emicizumabu chorzy mogli kontynuować leczenie podtrzymujące w dawce 1,5 mg/kg/tydzień; mogli też otrzymywać zwiększoną dawkę 3,0 mg/kg/tydzień, jeśli w ciągu poprzednich 24 tygodni przyjmowania emicizumabu wystąpiły u nich co najmniej 2 spontaniczne i istotne klinicznie leczone epizody krwawień, wszystkie po okresie podawania dawki nasycającej (suboptymalnej kontroli krwawień). (Szczegóły dotyczące suboptymalnej kontroli krwawień przedstawiono w części *Metody* w załączniku uzupełniającym).

Definicję epizodów krwawień przyjęto zgodnie z kryteriami International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee [12]. Epizod krwawienia uznawano za leczony, jeśli bezpośrednio po nim chory otrzymał lek na hemofilię i odnotowano to jako leczenie krwawienia (szczegóły dotyczące definicji przedstawiono w części *Metody* w załączniku uzupełniającym). Informacje na temat krwawienia i zastosowanych leków dokumentowano w czasie epizodu krwawienia lub podania leku albo co najmniej raz na 8 dni.

HRQoL oceniano co 4 tygodnie, a stan zdrowia – w czasie epizodów krwawienia oraz co 4 tygodnie.

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowym punktem końcowym była różnica w zakresie częstości występowania leczonych epizodów krwawień (określanej dalej jako częstość krwawień) w okresie co najmniej 24 tygodni pomiędzy chorymi otrzymującymi profilaktycznie emicizumab (grupa A) a chorymi nieotrzymującymi profilaktyki (grupa B) po zakończeniu przez ostatniego zrandomizowanego chorego 24 tygodni badania lub udziału w badaniu – w zależności od tego, co wystąpiło najpierw. Drugorzędowe punkty końcowe w odniesieniu do randomizowanego porównania (grupa A wobec grupy B) obejmowały dodatkowe punkty końcowe związane z krwawieniami (wszystkie epizody krwawień – zarówno leczone, jak i nieleczone koncentratami omijającymi – oraz epizody spontanicznych krwawień, krwawień dostawowych i krwawień do stawów docelowych), HRQoL (kwestionariusz Haemofilia Quality of Life Questionnaire for Adults [Haem-A-QoL], podskala zdrowia fizycznego oraz całkowita ocena po 25 tygodniach) oraz stan zdrowia (5-stopniowa wersja kwestionariusza EuroQoL Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire [EQ-5D-5L], wizualna skala analogowa oraz ocena wskaźnika przydatności po 25 tygodniach). Skale Haem-A-QoL obejmują zakres 0–100, przy czym niższe oceny odpowiadają lepszej HRQoL. Kluczowe różnice wynoszą 10 pkt w przypadku oceny w podskali zdrowia fizycznego oraz 7 pkt w przypadku oceny całkowitej [13]. Ocena w wizualnej skali analogowej EQ-5D-5L mieści się w zakresie 0–100, a ocena wskaźnika przydatności w zakresie od –0,4 do 1,0; wyższe oceny odpowiadają lepszemu stanowi zdrowia. Kluczowe różnice wynoszą odpowiednio 7 pkt i 0,07 pkt [14, 15]. Dodatkowe punkty końcowe dotyczące krwawień obejmowały porównania częstości krwawień oraz częstości wszystkich epizodów krwawień w poszczególnych chorych w grupach A i C, którzy uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym.

Punktami końcowymi dotyczącymi bezpieczeństwa były zdarzenia niepożądane, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ciężkie zdarzenia niepożądane, epizody zakrzepowo-zatorowe, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych oraz występowanie przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi. Cel analizy farmakokinetycznej stanowiła ocena ekspozycji na emicizumab w zależności od czasu. Biomarkery eksploracyjne obejmowały biomarkery związane z zakrzepicą (profile czasu pojawiania się d-dimeru i fragmentu protrombiny 1.2).

ANALIZA STATYSTYCZNA

Liczono liczebność badanej grupy obliczono przy użyciu testu Walda na podstawie pierwszorzędowego punktu

końcowego dotyczącego skuteczności oraz parametrów klinicznych. Określono, że grupa 51 chorych, przy odsetku chorych przedwcześnie wycofanych z badania wynoszącym 10% w grupie kontrolnej, pozwoliłaby na uzyskanie ponad 95% mocy statystycznej przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 0,05 do wykrycia wielkości efektu $4/18 = 0,22$ (hipoteza zerowa: stosunek częstości występowania = 1). Dla wszystkich punktów końcowych dotyczących krwawień porównania częstości krwawień w grupach A i B oraz porównania u poszczególnych chorych wykonano przy użyciu modelu ujemnej regresji dwumianowej, aby określić częstość krwawień na dobę, którą przekładano na roczną częstość krwawień. Punkty końcowe dotyczące HRQoL oraz stanu zdrowia analizowano z użyciem analizy kowariancji. Błąd I typu dla drugorzędowych punktów końcowych kontrolowano z zastosowaniem schematu hierarchicznego testowania. Do wszystkich analiz punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz odpowiadających im analiz bezpieczeństwa włączono jedynie okres bez profilaktyki z grupy B. W przypadku punktów końcowych dotyczących porównań u poszczególnych chorych uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym, tak aby analizować jedynie prospektywne dane, obejmujące te same szczegóły dotyczące krwawień i stosowanych leków przed terapią emicizumabem i w czasie jej trwania. Dodatkowe analizy umożliwiające wszechstronną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa emicizumabu przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich danych zebranych w trakcie profilaktycznego stosowania emicizumabu.

WYNIKI

BADANA POPULACJA

Wszyscy chorzy włączeni do badania ($n = 109$) byli płci męskiej; mediana wieku wynosiła 28 lat (zakres, 12–75). U wszystkich rozpoznano hemofilię A z obecnością inhibitorów czynnika VIII (tab. 1 i tab. S1 w załączniku uzupełniającym). U większości stwierdzano ciężką postać hemofilii, u 7 spośród 109 pacjentów rozpoznano wcześniej hemofilię łagodną lub umiarkowaną. Chorzy, którzy wcześniej otrzymywali doraźnie lub profilaktycznie czynniki omijające, mogli być włączani do grupy D, jednak w czasie odcięcia danych u wszystkich 7 osób w grupie D stosowano doraźnie czynniki omijające. Odsetki pacjentów, u których wywoływano wcześniej tolerancję immunologiczną, wynosiły: 40% w grupie A, 39% w grupie B, 67% w grupie C i 43% w grupie D. U większości chorych (70%) stwierdzano zajęcie stawów docelowych, przy czym u 49% więcej niż jednego stawu docelowego. Mediana ekspozycji na leczenie emicizumabem wyniosła ogółem 24,0

tygodnie (zakres, 3,0–47,9), a w grupie A 29,5 tygodnia (zakres, 3,3–47,9) (zob. część *Wyniki* w załączniku uzupełniającym).

SKUTECZNOŚĆ

Częstość krwawień wyniosła 2,9 epizodu/rok (95% przedział ufności [CI, *confidence interval*], 1,7–5,0) w grupie otrzymującej profilaktycznie emicizumab (grupa A) oraz 23,3 epizodu/rok (95% CI, 12,3–43,9) w grupie bez profilaktyki (grupa B), co odpowiada statystycznie istotnej różnicy wynoszącej 87% na korzyść profilaktyki z użyciem emicizumabu ($p < 0,001$) (ryc. 1 i tab. S2 w załączniku uzupełniającym). We wszystkich podgrupach chorych uzyskano zgodne wyniki (ryc. S3 w załączniku uzupełniającym). Statystycznie istotne różnice na korzyść profilaktycznego podawania emicizumabu odnotowano także w odniesieniu do wszystkich drugorzędowych punktów końcowych dotyczących krwawień, w tym epizodów krwawień spontanicznych, krwawień dostawowych oraz krwawień do stawów docelowych, a także wszystkich epizodów krwawień (tab. S2 w załączniku uzupełniającym). Spośród 35 chorych przydzielonych losowo do grupy otrzymującej profilaktycznie emicizumab u 22 (63%) w ogóle nie odnotowano krwawień (mediana urocznionego częstości występowania krwawień, 0,0 epizodów; zakres międzykwartylowy, 0,0–3,7) (tab. S2 w załączniku uzupełniającym). Spośród 18 pacjentów przydzielonych do grupy nieotrzymującej profilaktyki tylko u 1 (6%) nie stwierdzono w ogóle krwawień.

Porównania dokonane u poszczególnych chorych wśród 24 uczestników z grupy C, którzy brali udział w badaniu nieinterwencyjnym, wykazały statystycznie istotnie niższą częstość krwawień w trakcie profilaktyki z użyciem emicizumabu niż podczas wcześniejszej profilaktyki z zastosowaniem koncentratów omijających (uroczniona częstość krwawień, 3,3 epizodu [95% CI, 1,3–8,1] wobec 15,7 epizodu [95% CI, 11,1–22,3]); odpowiada to różnicy wynoszącej 79% ($p < 0,001$) (ryc. 2). Wśród 24 chorych w grupie A, którzy uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym, częstość krwawień była także statystycznie istotnie niższa w trakcie profilaktyki z użyciem emicizumabu niż podczas wcześniejszego doraźnego leczenia czynnikami omijającymi (uroczniona częstość krwawień, 1,7 epizodu [95% CI, 0,7–4,1] wobec 21,6 epizodu [95% CI, 15,4–30,2]); odpowiada to różnicy wynoszącej 92% ($p < 0,001$) (ryc. S3 w załączniku uzupełniającym).

W grupie otrzymującej profilaktycznie emicizumab w porównaniu z grupą nieotrzymującą profilaktyki (grupa A wobec grupy B) skorygowane średnie odnotowanych różnic po 25 tygodniach oraz klinicznie istotnych różnic określonych na podstawie dostępnego piśmiennictwa wyniosły odpowiednio: ocena w podskali zdrowia fizycznego

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych.*

Cecha	Grupa A: profilaktyka z użyciem emicizumabu (n = 35)	Grupa B: bez profilaktyki (n = 18)	Grupa C: profilaktyka z użyciem emicizumabu (n = 49)	Grupa D: profilaktyka z użyciem emicizumabu (n = 7)	Łącznie (n = 109)
Wiek					
Mediana – lata	38,0	35,5	17,0	26,0	28,0
Zakres – lata	12–68	13–65	12–75	19–49	12–75
< 18 lat – n (%)	4 (11)	2 (11)	26 (53)	0	32 (29)
Nasilenie hemofilii na początku badania – n (%)					
Łagodna	2 (6)	0	1 (2)	0	3 (3)
Umiarkowana	2 (6)	0	1 (2)	1 (14)	4 (4)
Ciężka	31 (89)	18 (100)	47 (96)	6 (86)	102 (94)
≥ 9 epizodów krwawień w ciągu 24 tygodni przed włączeniem do badania – n (%)	24 (69)	13 (72)	26 (53)	3 (43)	66 (61)
Krwawienia do stawów docelowych†					
Tak – n (%)	25 (71)	13 (72)	34 (69)	4 (57)	76 (70)
> 1 – n / całkowita liczba (%)	18/25 (72)	10/13 (77)	24/34 (71)	1/4 (25)	53/76 (70)
Najwyższe wcześniejsze miano inhibitorów czynnika VIII					
Liczba chorych z dostępnymi danymi‡	32	16	47	6	101
Mediana – jednostki Bethesda/ml	84,5	102,0	309,0	240,0	180,0
Zakres – jednostki Bethesda/ml	5–1570	18–4500	11–5000	28–2125	5–5000
Wcześniejsza indukcja tolerancji immunologicznej – n (%)	14 (40)	7 (39)	33 (67)	3 (43)	57 (52)

* Chorych, którzy przed kwalifikacją do badania otrzymywali doraźnie czynniki omijające, przydzielano losowo w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej profilaktycznie podskórnie emicizumab (grupa A) lub do grupy bez profilaktyki z użyciem emicizumabu (grupa B). Pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali profilaktycznie czynniki omijające, włączono do grupy C, leczonej profilaktycznie emicizumabem. Grupa D (także otrzymująca profilaktycznie emicizumab) obejmowała chorych niekwalifikujących się do grupy A, B ani C przed zamknięciem rekrutacji do badania. Chorzy przydzieleni losowo do grupy B mogli otrzymywać profilaktycznie emicizumab po upływie co najmniej 24 tygodni badania (pozostawali oni w grupie B) (ryc. S1 i S2 w załączniku uzupełniającym). Uczestnicy przyjmujący emicizumab nadal byli leczeni doraźnie koncentratami omijającymi w przypadku krwawień przełomowych, w zależności od potrzeb. Informacje dotyczące wcześniejszego doraźnego i profilaktycznego stosowania leków zwiększających krzepliwość przedstawiono w tab. S1 w załączniku uzupełniającym.

† Wszystkie wartości na podstawie elektronicznych kart obserwacji, nie zaś danych z badania nieinterwencyjnego.

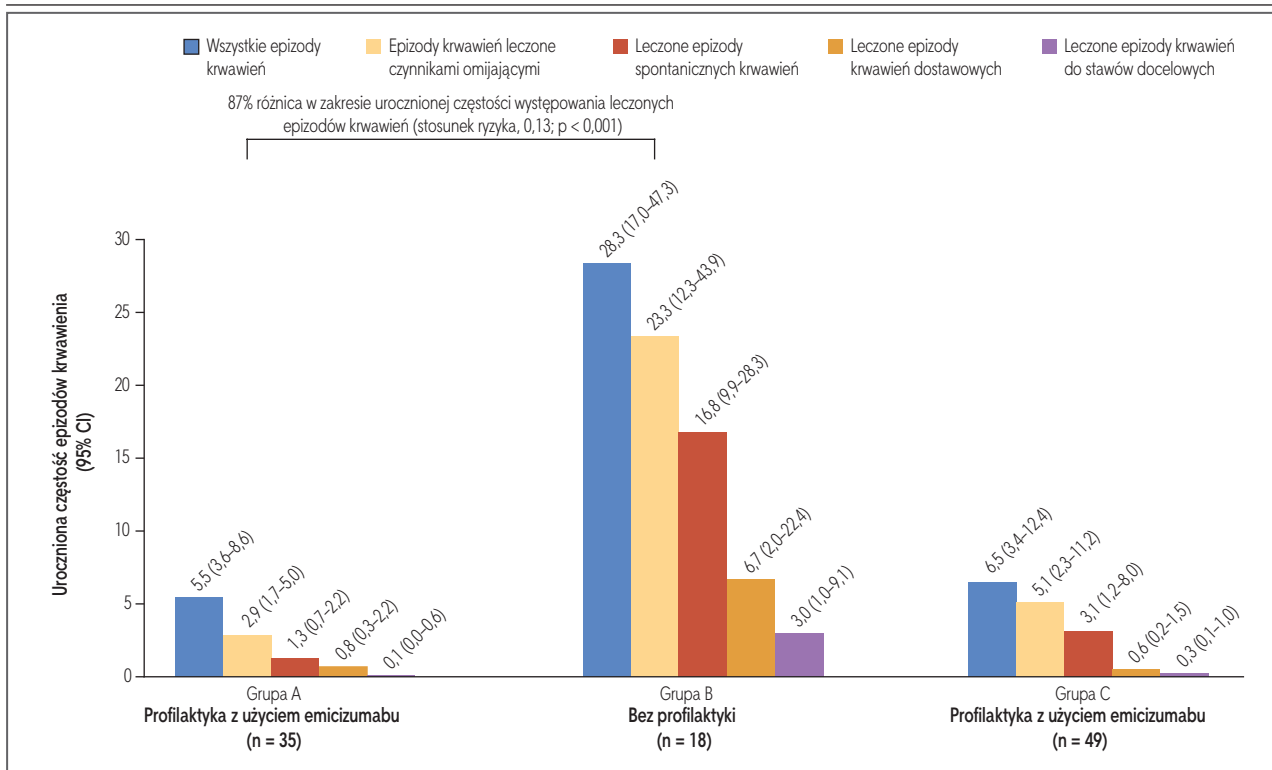
‡ U wszystkich chorych z dostępnymi danymi miana inhibitorów czynnika VIII wynosiły co najmniej 5 jednostek Bethesda/ml.

kwestionariusza Haem-A-QoL, 21,6 pkt (95% CI, 7,9–35,2; $p = 0,003$) i 10 pkt; całkowita ocena w kwestionariuszu Haem-A-QoL, 14,0 pkt (95% CI, 5,6–22,4; $p = 0,002$) i 7 pkt; ocena na wizualnej skali analogowej EQ-5D-5L, –9,7 pkt (95% CI, od –17,6 do –1,8; $p = 0,02$) i 7 pkt; ocena wskaźnika przydatności EQ-5D-5L, –0,16 pkt (95% CI, od –0,25 do –0,07; $p = 0,001$) i 0,07 pkt. Zaobserwowane różnice między tymi dwiema grupami wskazują na statystycznie istotne korzyści z profilaktycznego podawania emicizumabu w zakresie HRQoL oraz stanu zdrowia.

BEZPIECZEŃSTWO

U 103 chorych otrzymujących profilaktycznie emicizumab odnotowano łącznie 198 zdarzeń niepożądanych.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia – wystąpiło ich 28 u 15 chorych (15%) (tab. 2). Wszystkie miały łagodny przebieg i ustąpiły, z wyjątkiem 1 umiarkowanego zdarzenia (krwiak w miejscu wstrzyknięcia), które pojawiło się w 2 dniu badania i ustąpiło w dniu 28. Zdarzenia niepożądane odnotowano u proporcjonalnie mniejszej liczby chorych w grupach B i D niż w grupach A i C, jednak okres obserwacji w grupach B i D był krótszy. Zgłoszono łącznie 12 ciężkich działań niepożądanych u 9 chorych (9%) (tab. S3 w załączniku uzupełniającym). Mikroangiopatie zakrzepową (u 2 pacjentów) oraz zakrzepicę zatoki jamistej i martwicę skóry w związku z zapaleniem żył powierzchownych (każde zdarzenie u 1 chore-



Rycina 1. Uroczniona częstość krwawień w grupach A, B i C.

Urocznioną częstość krwawień obliczono przy użyciu modelu ujemnej regresji dwumianowej. Chorzy w grupach A i B otrzymywali wcześniej doraźnie czynniki omijające; pacjenci w grupie C przyjmowali wcześniej profilaktycznie czynniki omijające. Do analizy nie włączono uczestników z grupy D ze względu na krótki okres obserwacji w czasie odcięcia danych.

go) odnotowano u osób, które przed wystąpieniem zdarzenia otrzymywały wielokrotne infuzje APCC w trakcie profilaktyki z użyciem emicizumabu (szczegółowe dane przedstawiono w części *Results* w załączniku uzupełniającym). Oba epizody mikroangiopatii zakrzepowej ustąpiły po przerwaniu leczenia APCC, a żaden z chorych, u których doszło do zakrzepicy, nie wymagał leczenia przeciwzakrzepowego. U 2 pacjentów (1 z mikroangiopatią zakrzepową i 1 z zakrzepicą) ponownie zastosowano emicizumab.

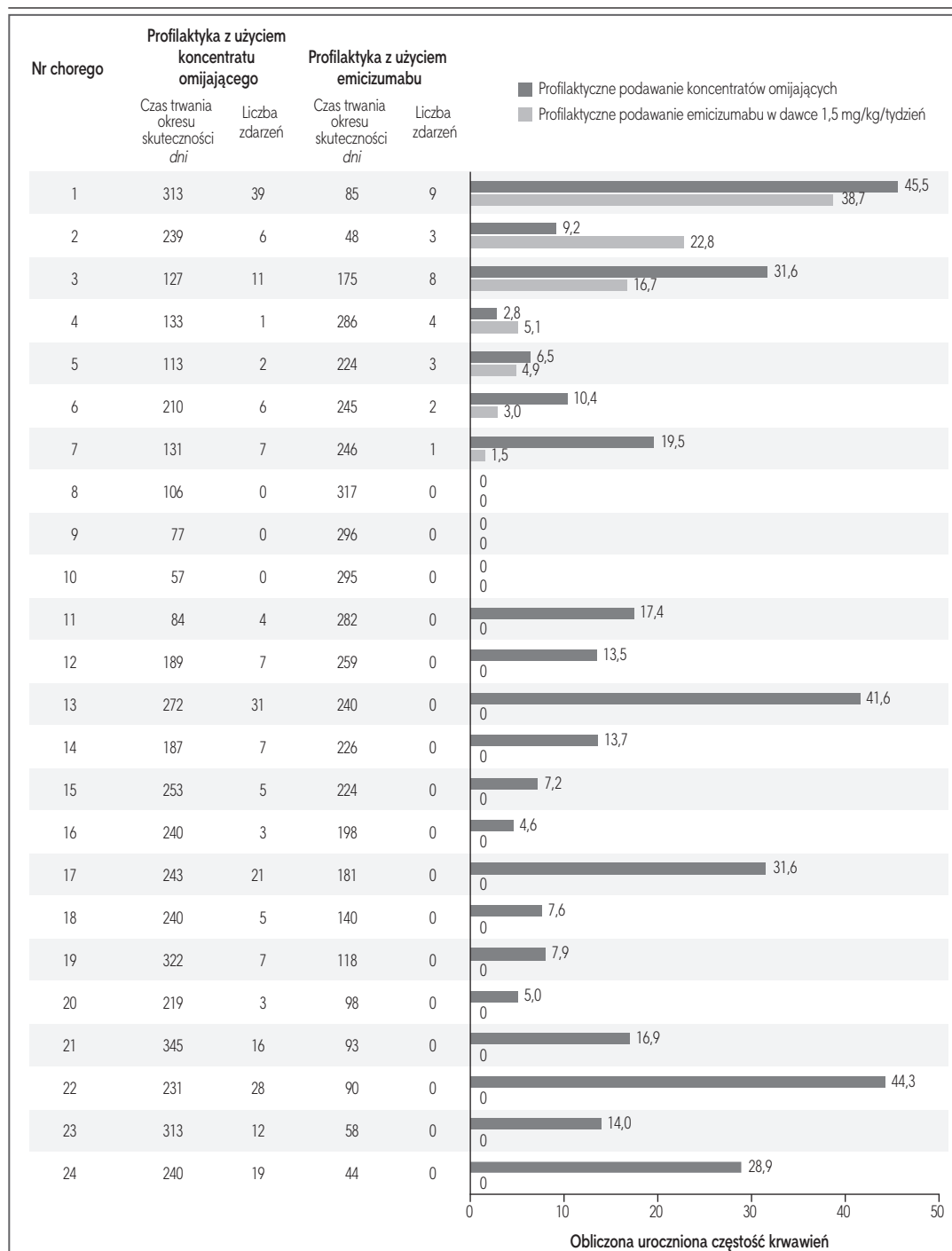
Po odcięciu danych do głównej analizy mikroangiopatia zakrzepowa wystąpiła jeszcze u 1 chorego, 5 dni po wcześniejszej dawce emicizumabu i po 4 kolejnych dniach podawania APCC z powodu krwawienia z odbytu; krwawienie to nawracało i ostatecznie doprowadziło do zgonu pacjenta. W ocenie badacza w czasie zgonu mikroangiopatia zakrzepowa już ustępowała.

Spośród 104 chorych otrzymujących profilaktycznie emicizumab u 28 (27%) zastosowano APCC, u 34 (33%) rekombinowany czynnik VIIa, a u 13 (12%) oba koncentraty omijające (tab. S4 w załączniku uzupełniającym). Rekombinowany czynnik VIIa

podawano w różnych dawkach, choć epizody leczenia trwały zwykle 1 dobę. W większości przypadków APCC podawano w dawce poniżej 100 j./kg przez 1 dobę; w niewielkiej liczbie epizodów leczenia zastosowano średnie dawki ponad 100 j./kg/dobę i czas trwania terapii przekraczający 1 dobę (19 epizodów leczenia) (tab. S5 w załączniku uzupełniającym). U wszystkich 5 chorych, u których wystąpiła mikroangiopatia zakrzepowa lub zakrzepica, pojawiły się one po zastosowaniu APCC w średniej dawce przekraczającej 100 j./kg/dobę przy czasie leczenia dłuższym niż 1 doba (zob. część *Wyniki* w załączniku uzupełniającym). Nie obserwowano zdarzeń po zastosowaniu terapii APCC trwającej 1 dobę, samego rekombinowanego czynnika VIIa (nawet w dużych dawkach) ani samej profilaktyki z użyciem emicizumabu. Podawanie emicizumabu nie wpływało na zmiany stężenia d-dimeru ani fragmentu protrombiny 1.2.

ZMIENNE DOTYCZĄCE FARMAKOKINETYKI I IMMUNOGENNOŚCI

Średnie najmniejsze stężenia emicizumabu w osoczu wynoszące ponad 50 µg/ml zanotowano po



Rycina 2. Porównanie częstości występowania leczonych epizodów krwawień w trakcie profilaktyki z użyciem emicizumabu (grupa C) z częstością w trakcie profilaktyki z zastosowaniem czynników omijających przed kwalifikacją do badania u poszczególnych chorych.

Przedstawiono dane dotyczące 24 chorych w grupie C, którzy uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym. Dane uporządkowano względem urocznionej częstości krwawień w trakcie profilaktyki z użyciem emicizumabu w porządku malejącym, a następnie zgodnie z coraz krótszym okresem skuteczności profilaktyki z użyciem emicizumabu.

Tabela 2. Zdarzenia niepożądane u chorych otrzymujących profilaktycznie emicizumab w poszczególnych grupach.*

Zdarzenie	Grupa A (n = 34)	Grupa B (n = 13)†	Grupa C (n = 49)	Grupa D (n = 7)	Łącznie (n = 103)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	8 (24)	1 (8)	5 (10)	1 (14)	15 (15)
Ból głowy	3 (9)	1 (8)	6 (12)	2 (29)	12 (12)
Zmęczenie	3 (9)	1 (8)	2 (4)	0	6 (6)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (21)	0	2 (4)	0	9 (9)
Ból stawów	2 (6)	1 (8)	3 (6)	0	6 (6)

* Przedstawiono zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% wszystkich chorych otrzymujących profilaktycznie emicizumab.

† Dane dotyczą jedynie okresu profilaktycznego podawania emicizumabu.

podaniu 4 dawek nasycających po 3,0 mg/kg/tydzień; utrzymywały się one na tym poziomie przez cały okres badania przy dawce podtrzymującej 1,5 mg/kg/tydzień (ryc. 3). U żadnego chorego nie odnotowano obecności przeciwciał skierowanych przeciwko emicizumabowi, jednak u 2 uczestników profile farmakokinetyczne wskazywały na zmniejszającą się ekspozycję na emicizumab, co mogło oznaczać rozwój przeciwciał przeciwko lekowi (ryc. S7 w załączniku uzupełniającym). Po 24 tygodniach leczenia emicizumabem u większości pacjentów miana przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi VIII pozostawały na tym samym poziomie lub wykazywały tendencję do zmniejszania się z upływem czasu.

DYSKUSJA

W badaniu HAVEN 1 wykazano, że profilaktyczne podawanie emicizumabu podskórnie 1 raz/tydzień chorym na hemofilię A z obecnością inhibitorów czynnika VIII zmniejsza częstość krwawień o 87% w porównaniu z niestosowaniem profilaktyki. Wyniki te zostały dodatkowo potwierdzone poprzez uzyskanie istotnie mniejszej częstości w zakresie innych punktów końcowych dotyczących krwawienia (spontaniczne krwawienia, krwawienia dostawowe i krwawienia do stawów docelowych, a także krwawienia ogółem) w grupie otrzymującej profilaktycznie emicizumab w porównaniu z grupą bez profilaktyki. Łącznie u 63% chorych przydzielonych losowo do grupy otrzymującej profilaktycznie emicizumab nie obserwowano w trakcie badania żadnych epizodów krwawienia. Te pozytywne wyniki potwierdzają rezultaty wcześniejszego badania fazy 1 [8]. Epizody mikroangiopatii zakrzepowej i zakrzepicy, rozpoznane podczas badania u 5 pacjentów, wiązały się z zastosowaniem wysokich skumulowanych dawek APCC w leczeniu krwawień przełomowych w trakcie profilaktycznego podawania emicizumabu.

Prospektywne porównania przeprowadzone u poszczególnych chorych wykazały, że profilaktyczne podawanie emicizumabu zmniejsza częstość krwawień o 79% w stosunku do wcześniejszej profilaktyki z użyciem czynników omijających. To wyraźne zmniejszenie częstości krwawień w trakcie profilaktyki z użyciem emicizumabu w porównaniu z niestosowaniem profilaktyki przekładało się na statystycznie istotne korzyści dotyczące HRQoL oraz ogólnego stanu zdrowia [13–15].

Epizody mikroangiopatii zakrzepowej i zakrzepicy wystąpiły po zastosowaniu APCC w średnich dawkach przekraczających 100 j./kg/dobę podawanych dłużej niż 1 dobę w trakcie profilaktyki z użyciem emicizumabu; nie zaobserwowano epizodów zakrzepowych w trakcie profilaktycznego podawania samego emicizumabu ani przy jednoczesnym stosowaniu APCC tylko przez 1 dobę czy też przy jednoczesnym podawaniu rekombinowanego czynnika VIIa (bez APCC). Nie zanotowano też wzrostu stężenia d-dimeru ani fragmentu protrombiny 1.2 w czasie, co sugeruje brak istotnego zwiększenia ryzyka zakrzepowo-zatorowego w związku z profilaktycznym podawaniem samego emicizumabu. Dwa epizody mikroangiopatii zakrzepowej ustąpiły całkowicie (trzeci chory zmarł z powodu krwawienia z odbytnicy po przeprowadzeniu analizy głównej), a epizody zakrzepicy nie wymagały leczenia przeciwzakrzepowego. Epizody te ustąpiły przy utrzymującej się obecności emicizumabu w osoczu (ze względu na jego długi okres półtrwania [16]), a u 2 pacjentów, u których ponownie zastosowano profilaktycznie emicizumab, nie obserwowano nawrotu mikroangiopatii zakrzepowej ani zakrzepicy.

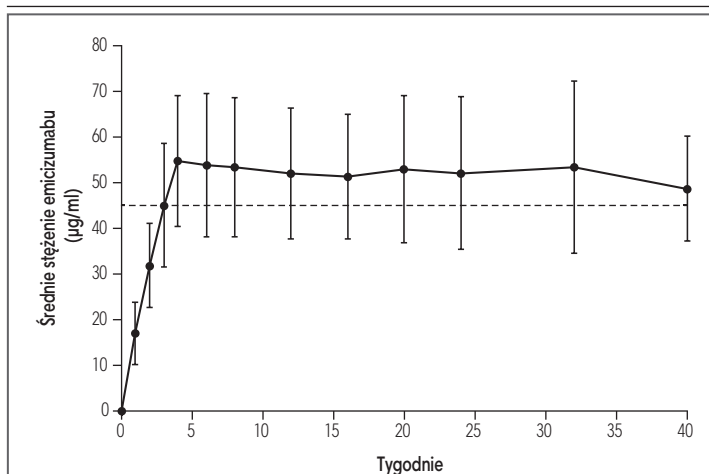
We wcześniejszych badaniach *in vitro* i *in vivo* obserwowano synergistyczne wytwarzanie trombiny po zastosowaniu APCC w skojarzeniu z emicizumabem [17]. APCC, podobnie jak inne aktywowane i nieaktywowane czynniki krzepnięcia, które ze względu na okresy półtrwania wynoszące nawet 60 godzin mogą

akumulować się po wielokrotnym podaniu, dostarcza substratów do tworzenia pod wpływem emicizumabu wewnątrzpochoдного kompleksu tenazy [18]. Mimo niewielkiej liczby danych na ten temat wydaje się, że skojarzone podawanie APCC i profilaktyki z użyciem emicizumabu jest związane z istotnym ryzykiem wystąpienia działań toksycznych. Może to ograniczyć przydatność czynnika omijającego u chorych, u których w trakcie profilaktycznego podawania emicizumabu występują krwawienia.

U żadnego pacjenta nie wykazano obecności przeciwciał skierowanych przeciwko leкови, jednak u 2 chorych profile farmakokinetyczne wskazywały na zmniejszające się stężenia emicizumabu, co mogło oznaczać rozwój przeciwciał przeciwko leкови. U 1 uczestnika nie stwierdzono w trakcie profilaktycznego podawania emicizumabu żadnego epizodu krwawienia, drugi jest w trakcie obserwacji po zwiększeniu dawki emicizumabu krótko przed analizą główną. Obaj chorzy nadal uczestniczyli w badaniu; dłuższa obserwacja pozwoli uzyskać bardziej szczegółowe dane dotyczące skuteczności i farmakokinetyki emicizumabu u tych pacjentów.

Średnie najniższe stężenia emicizumabu w osoczu po 4 tygodniach stosowania dawki nasycającej były stabilne i utrzymywały się przez cały okres badania przy cotygodniowym podawaniu w ramach leczenia podtrzymującego. Oczekuje się, że najniższe stężenia emicizumabu obserwowane w badaniu ($> 50 \mu\text{g/ml}$) przy zastosowaniu opisanego schematu leczenia (wcześniej niestosowanego w badaniach, a ustalonego na podstawie modelowania farmakokinetycznego i farmakodynamicznego) pozwolą na zmniejszenie częstości krwawień do zera u co najmniej 50% chorych [19].

Ograniczenia badania obejmują jego otwarty charakter, który mógł wpłynąć na wyniki w zakresie punktów końcowych dotyczących HRQoL i ogólnego stanu zdrowia. Niemniej zgodność tych wyników z pozytywnymi rezultatami dotyczącymi pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych prawdopodobnie odzwierciedla rzeczywiste różnice pomiędzy chorymi przydzielonymi losowo do grup terapeutycznych. Należy także uwzględnić błędy związane z kwalifikacją pacjentów do grup C i D. W czasie rekrutacji do badania u uczestników stwierdzano odpowiednio co najmniej 6 i 2 epizody krwawienia w trakcie poprzedzających 24 tygodni profilaktycznego oraz doraźnego leczenia koncentratami omijającymi. W związku z tym chorzy ci mogli wykazywać w trakcie badania istotniejsze zmniejszenie liczby epizodów krwawień niż pacjenci z mniejszą częstością krwawień przed rozpoczęciem badania. Trzeba też podkreślić, że w przypadku niektórych uczestników (w grupach C i D) okres obserwacji trwał krócej niż 24 tygodnie; mimo to u wszystkich losowo przydzielonych chorych okres obserwacji



Rycina 3. Najniższe zaobserwowane stężenia emicizumabu w osoczu w czasie w trakcie podawania 1 raz/tydzień (102 chorych).

Na podstawie modelowania farmakokinetycznego i farmakodynamicznego oczekiwano, że dawki emicizumabu wynoszące 1,5 mg/kg/tydzień pozwolą uzyskać najniższe stężenia emicizumabu w osoczu wynoszące 45 µg/ml (linia przerywana). Słupki oznaczają odchylenia standardowe.

dotyczący pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych wynosił co najmniej 24 tygodnie, a w badaniu fazy 1 wykazano utrzymywanie się efektu leczniczego nawet przez 2 lata [20].

Podsumowując, u chorych na hemofilię A z obecnością inhibitorów czynnika VIII profilaktyczne podawanie emicizumabu statystycznie istotnie zmniejszało częstość występowania epizodów krwawienia w porównaniu z niestosowaniem profilaktyki lub wcześniejszą profilaktyką z użyciem czynników omijających, a także poprawiało HRQoL. Emicizumab stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu wyłącznie z rekombinowanym czynnikiem VIIa okazał się bezpieczny. Mikroangiopatia zakrzepowa lub zakrzepica wystąpiły tylko u chorych, którzy otrzymali wysokie skumulowane dawki APCC w leczeniu krwawień przełomowych w trakcie profilaktyki z użyciem emicizumabu. Dlatego przydatność tego czynnika omijającego u pacjentów z epizodami krwawienia w trakcie profilaktycznego podawania emicizumabu może być ograniczona. Profilaktyczne podskórne podawanie emicizumabu 1 raz/tydzień może stanowić opcję terapeutyczną u chorych na hemofilię A powikłaną występowaniem inhibitorów czynnika VIII.

Badanie sfinansowane przez firmy F. Hoffmann-La Roche i Chugai Pharmaceutical.

Dr Oldenburg zgłasza otrzymanie wynagrodzeń za prace w Komitecie Doradczym od firmy Genentech. Dr Mahlangu zgłasza otrzymanie grantu oraz wynagrodzeń

za prowadzenie wykładów od firm: Bayer, Biogen Idec, CSL Behring, Novo Nordisk i Roche, a także wynagrodzeń za recenzję protokołu od firmy Baxalta, wynagrodzeń za prace w Komitecie Doradczym od firmy Amgen i wynagrodzeń za prowadzenie wykładów od firmy Biotest. Dr Schmitt jest pracownikiem firmy Roche. Dr Callaghan zgłasza otrzymanie grantu, wynagrodzeń za prowadzenie wykładów, wynagrodzeń za prace w Komitecie Doradczym oraz wynagrodzeń za pracę jako główny badacz od firmy Roche/Genentech, otrzymanie grantu, wynagrodzeń za prowadzenie wykładów i wynagrodzeń za prace w Komitecie Doradczym od firmy Baxalta, otrzymanie wynagrodzeń za prace w Komitecie Doradczym od firm: Biogen, Grifols, CSL Behring, Bayer i Octapharma, otrzymanie wynagrodzeń za prowadzenie wykładów i wynagrodzeń za prace w Komitecie Doradczym od firmy Shire, otrzymanie wynagrodzeń za prowadzenie wykładów od firmy Novo Nordisk, otrzymanie grantu, wynagrodzeń za prace w Komitecie Doradczym oraz wynagrodzeń za pracę jako główny badacz od firmy Pfizer, a także wynagrodzeń za pracę jako główny badacz od firm Sancilio i Global Blood Therapeutics. Dr Young zgłasza otrzymanie honorariów od firm: Alnylam, Biogen, Roche i Shire, otrzymanie wynagrodzeń za konsultacje od firm Bayer i Kedrion, a także honorariów i wynagrodzeń za konsultacje od firmy Novo Nordisk. Dr Santagostino zgłasza otrzymanie grantu, wynagrodzeń za prace w Komitecie Doradczym i wynagrodzeń za prowadzenie wykładów od firm: Pfizer, Bayer, CSL Behring, Novo Nordisk, Grifols, Baxalta, Shire, Biogen Idec, Sobi, Octapharma, Kedrion i Roche. Dr Kruse-Jarres zgłasza otrzymanie grantu

i wynagrodzeń za konsultacje od firm Pfizer i Roche, a także wynagrodzeń za konsultacje od firm Baxalta, Bayer, CSL Behring i Grifols. Dr Negrier zgłasza otrzymanie grantu, wynagrodzeń za konsultacje i wynagrodzeń za prowadzenie wykładów od firm: CSL Behring, LFB Biotechnologies, Octapharma, Pfizer, Sobi, Novo Nordisk, Alnylam i Baxalta/Shire, a także wynagrodzeń za konsultacje i wynagrodzeń za prowadzenie wykładów od firm Bayer i Roche. Dr Kessler zgłasza otrzymanie wynagrodzeń za prace w Komitecie Doradczym od firmy Genentech. Dr Valente jest pracownikiem firmy Genentech i posiada akcje firmy Roche. P. Asikanius jest pracownikiem i posiada akcje firmy Roche. Dr Levy jest pracownikiem firmy Genentech/Roche i posiada akcje firmy Roche. Dr Windyga zgłasza otrzymanie grantu i wynagrodzeń za prowadzenie wykładów od firm: Baxalta, Biogen Idec, Bayer, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Sanoft, Alexion i Baxter Healthcare. Dr Shima zgłasza otrzymanie grantu i honorariów od firm: Bayer, Biogen, Chugai, CSL Behring, Novo Nordisk, Baxalta i Pfizer. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów w związku z niniejszym artykułem.

Dostarczone przez autorów deklaracje konfliktu interesów są dostępne wraz z pełną wersją niniejszego artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

Dziękujemy uczestnikom badania oraz ich rodzinom, a także badaczom za pomoc w przeprowadzeniu badania. Samantha Taylor, Ph.D., z firmy Envision Pharma Group pomogła w napisaniu wcześniejszej wersji artykułu oraz przygotowaniu grafik (finansowanie pochodziło z firmy F. Hoffmann-La Roche).

PIŚMIENNICTWO

- Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1773-9.
- Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol* 2013; 4: 59-72.
- Morfini M. Articular status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14: Suppl 6: 20-2.
- Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood* 2003; 102: 2358-63.
- Monahan PE, Baker JR, Riske B, Soucie JM. Physical functioning in boys with hemophilia in the U.S. *Am J Prev Med* 2011; 41: Suppl 4: S360-S368.
- Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012; 18: 1570-4.
- Sampei Z, Igawa T, Soeda T, et al. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS One* 2013; 8(2): e57479.
- Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374: 2044-53.
- Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan MU, et al. Bleeding events and safety outcomes in patients with hemophilia A with inhibitors: a prospective, multicenter, noninterventional study. *Blood* 2016; 128: 3800. abstract.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts consolidated guideline on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. *Int Dig Health Legis* 1997; 48: 231-4.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310: 2191-4.
- Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1935-9.
- Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia* 2015; 21: 578-84.
- Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2005; 14: 1523-32.
- Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
- Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2016; 127: 1633-41.
- Adamkewicz J, Muto A, Soeda T, Suzuki S, Kitazawa T. In vitro thrombin generation testing and in vivo venous stasis model for assessing the pro-coagulant effects of FVIII, emicizumab, rFVIIa, and aPCC. *Haemophilia* 2017; 23: Suppl S2: OR37. abstract.
- Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus* 2010; 8: 149-54.

19. Yoneyama K, Schmitt C, Kotani N, et al. Repeated time-to-event modeling to characterize the bleeding-prophylactic efficacy of ACE910, a bispecific antibody to factors IXa and X, in patients with hemophilia A. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99: Suppl: PI-003. abstract.
20. Nogami K, Hanabusa H, Taki M, et al. Updated results of an ongoing long-term phase 1/2 study of emicizumab (ACE910) in hemophilia A patients with or without inhibitors. *Haemophilia* 2016; 22: Suppl 3: 76. abstract.

Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

The *New England Journal of Medicine* (ISSN 0028-4793) is published weekly in the English language from Editorial Offices at 10 Shattuck Street, Boston, MA 02115-6094 USA – Fax: (617) 734-4457. Business and Subscription Offices are at 860 Winter Street, Waltham, MA 02451-1412 USA – Fax: (781) 893-0413; Tel: (781) 893-3800 x5515; website: www.nejm.org. Those wishing to order subscriptions from outside The Americas may also contact European Magazine Distribution (EMD) – Fax: (49) 30 3132032 (Berlin, Germany).

The *New England Journal of Medicine* (NEJM) is a publication of NEJM Group, a division of the Massachusetts Medical Society. Material printed in NEJM is copyrighted by the Massachusetts Medical Society. All rights reserved. No part of this reprint may be reproduced, displayed, or transmitted in any form or by any means without prior written permission from the Publisher. Please contact the Permissions & Licensing Department at 860 Winter Street, Waltham, MA 02451 USA, or fax permissions requests to: (781) 434-7633. For bulk reprints please fax to (781) 893-8103.

NEJM does not hold itself responsible for statements made by any contributor. Statements or opinions expressed in NEJM reflect the views of the author(s) and not the official policy of the Massachusetts Medical Society unless so stated. NEJM reprints are not intended as the sole source of clinical information on this topic. Readers are advised to search the NEJM Web site at www.nejm.org and other medical sources for relevant clinical information on this topic. Reprints of articles published in NEJM are distributed only as free-standing educational material. They are not intended to endorse or promote any organization or its products or services.