

臨床試驗結果 – 非專業術語版摘要

一項探討 emicizumab ▼ 用於 12 歲以上、無第八凝血因子抗體的 A 型血友病患者，能否預防出血問題 – 並探討使用 emicizumab 有無任何副作用的試驗

本試驗的完整標題及醫學術語詞彙表，請見本摘要最後一頁。

關於本摘要

這是一項**臨床試驗**（本文件中稱為「試驗」）的結果摘要，適用於：

- 社會大眾
- 參加過本試驗的人

這項試驗從 2016 年 9 月開始，預計到 2022 年 5 月結束。本摘要包含截至 2017 年 9 月收集分析的結果，在摘要撰寫之時，試驗還在進行，醫師也在繼續收集資訊。單一試驗無法告訴我們關於一項藥物的所有副作用和效益，需要進行多項試驗，有很多人參加，才能夠找出必要的資訊。這項試驗的結果，不一定與同一藥物的其他試驗相同。

- 請勿只依據這項摘要就做決定，關於您的治療，做任何決定之前請務必諮詢您的醫師。

本摘要目錄

1. 這項試驗的一般資訊
2. 哪些人在參加這項試驗？
3. 試驗期間需要做什麼？
4. 這項試驗的結果是什麼？
5. 有哪些副作用？
6. 這項試驗對研究有何幫助？
7. 還有其他試驗的計畫嗎？
8. 哪裡可以找到更多資訊？
9. 資訊圖表摘要
10. 詞彙表

感謝參加這項試驗的每一個人

本試驗的參與者，是在幫助醫師回答有關 A 型血友病和試驗藥物 emicizumab 的重要問題。

▼ Emicizumab 須接受額外監測，以利迅速識別新的安全性資訊。如果您或是您照顧的患者，在接受這項治療時發生副作用，應立即告訴您或患者的醫師。

1. 這項試驗的一般資訊

為什麼進行這項試驗？

A 型血友病是一種罕見的**遺傳性**血液疾病，主要發生於男性，嚴重 A 型血友病患者不到 1% 是女性。A 型血友病患者的血液中，一種稱為「第八凝血因子」的**蛋白質**（也以「FVIII」表示），缺乏或幾乎沒有活性。這是由於**基因**異常而造成的，沒有這種活性蛋

白質，血液就無法正常凝血。因此，A 型血友病患者容易出血，而且可能持續很長時間，尤其是在關節和肌肉。出血可能是輕微受傷所造成，也可能沒有明顯原因。

A 型血友病的標準治療是「補充第八凝血因子」，以替補無活性的第八凝血因子蛋白質。第八凝血因子補充療法可以增加血液中活性第八凝血因子的濃度，改善凝血功能。第八凝血因子補充療法，是以靜脈注射的方式給藥(有時稱為 **IV 注射**)。

第八凝血因子補充療法可以在出血之後使用，以幫助止血，稱為「**需要時治療**」。

第八凝血因子補充療法也可以定期使用，以預防出血，所以稱為「**預防治療**」。

第八凝血因子補充療法停留在血液中的時間短暫且不固定，取決於患者體內如何處理藥物。也就是，第八凝血因子補充療法只能在短時間內改善凝血情形，因此，以第八凝血因子補充療法預防出血，每週必須使用兩次以上。

目前有許多不同類型的第八凝血因子補充療法，個別患者的劑量也可能不同。

有些 A 型血友病患者會產生**第八凝血因子抗體**，造成第八凝血因子補充療法無法發揮作用。這份摘要中只討論**沒有第八凝血因子抗體**的 A 型血友病患者。

進行這項試驗，是要探討一種新藥 emicizumab 能不能預防出血和減少**治療負擔**，例如頻繁的靜脈注射。這項試驗也要觀察使用 emicizumab 有沒有任何副作用。

試驗藥物是什麼？

這項試驗探討的藥物稱為「emicizumab」(HEMLIBRA[®])。

- 這是一種雙特異性單株抗體藥物。
- Emicizumab 可作用在血液中的凝血因子蛋白質(除了第八凝血因子以外)，以恢復缺少的活性第八凝血因子。
- 這樣可以改善血液形成血塊的能力，減少 A 型血友病患者的出血問題。
- Emicizumab 是一種預防治療，也就是要定期使用以預防出血。
- Emicizumab 是以皮下注射的方式給藥。

在本試驗中，emicizumab 預防治療是與以下項目相比較：

- 未使用預防治療
- 第八凝血因子預防治療

醫師想要研究什麼？

醫師進行這項試驗，是要瞭解 emicizumab 能不能減少 A 型血友病患者的出血風險(請參見第 4 節「這項試驗的結果是什麼？」)。

醫師進行這項試驗，也要瞭解比起同一個人在先前研究中的第八凝血因子預防治療，emicizumab 能不能減少 A 型血友病患者的出血風險。基於這個目的，醫師進行了一項**先前研究**，觀察使用第八凝血因子預防治療的 A 型血友病患者，記錄出血的次數。在

本試驗中，這些接受第八凝血因子預防治療的患者，都轉換到 emicizumab 預防治療，觀察他們接受 emicizumab 時的出血次數，與第八凝血因子預防治療期間的出血次數相比較。

醫師也想知道，每週一次或每兩週一次使用 emicizumab 的安全性，看有多少人在 emicizumab 治療期間發生副作用，以及副作用是什麼（請參見第 5 節「有哪些副作用？」）。

這是什麼類型的試驗？

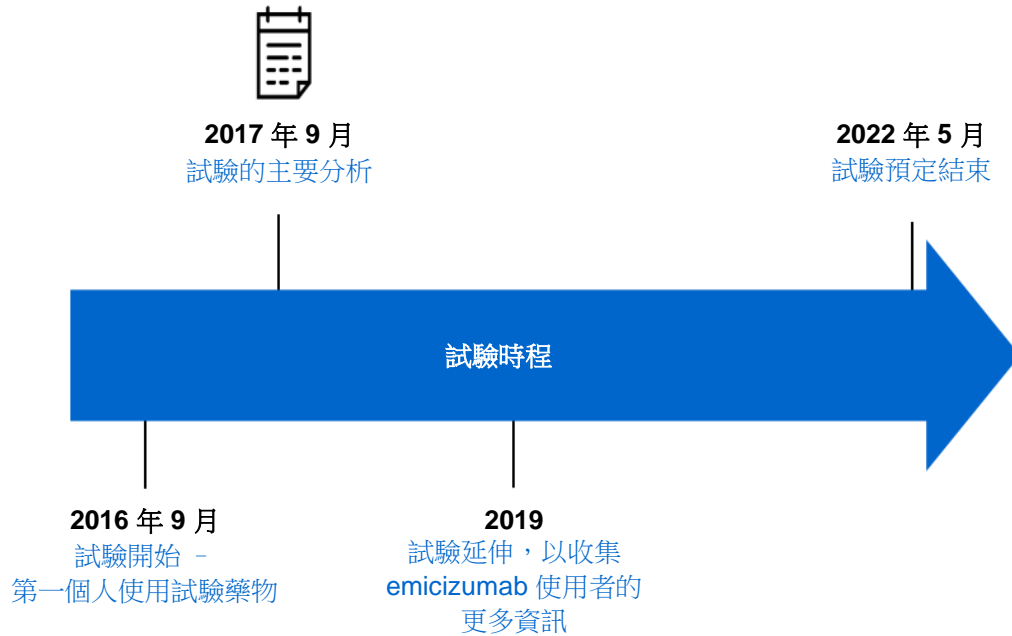
Emicizumab 先前已進行過小型的**第 1 期**和**第 2 期**試驗，現在是較大型的「**第 3 期**」試驗，以瞭解 emicizumab 能不能預防出血，有沒有任何副作用。如果新藥物在第 3 期試驗中顯示**有效**，而且展現**有利的安全特性**，就能根據試驗結果，申請主管機關核准用於 A 型血友病患者。

這項試驗是「**隨機分配**」試驗，意思是按照機率，就像擲硬幣一樣，決定一個人接受 emicizumab 或不使用預防治療。

這項試驗是「**開放標記**」試驗，意思是醫師和參與試驗的人，都知道使用的是 emicizumab 或不使用預防治療。

這項試驗在什麼時候、什麼地方進行？

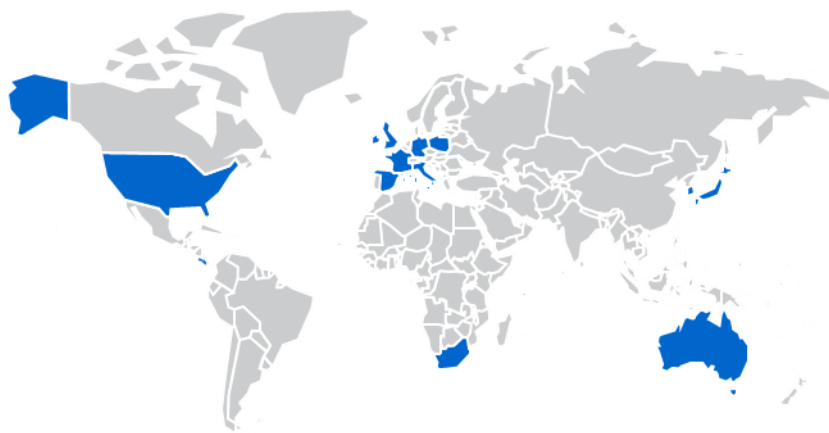
這項試驗從 2016 年 9 月開始，預計到 2022 年 5 月結束。本摘要包含主要分析的結果，涵蓋試驗開始後一年，即截至 2017 年 9 月收集分析的結果。在摘要撰寫之時，試驗還在進行 – 試驗醫師繼續收集資訊，參加試驗的人也繼續接受監測。



圖中的日曆符號 (📅) 表示本摘要中各項結果的資料收集時間，即 2017 年 9 月。

試驗在全球 14 個國家，39 個試驗中心進行，下面的地圖指出進行試驗的國家。

- 澳洲 - 12 人
- 哥斯大黎加 - 9 人
- 法國 - 9 人
- 德國 - 8 人
- 愛爾蘭 - 4 人
- 義大利 - 12 人
- 日本 - 19 人
- 波蘭 - 13 人
- 南非 - 10 人
- 南韓 - 4 人
- 西班牙 - 14 人
- 台灣 - 5 人
- 英國 - 7 人
- 美國 - 26 人



2. 哪些人在參加這項試驗？

這項試驗有 152 名 A 型血友病患者參加，年齡 12 歲以上，而且都是男性。

參加試驗的條件是：

- 患有嚴重 A 型血友病而且沒有第八凝血因子抗體
- 在試驗開始時體重至少 40 公斤

如果符合下列條件，則不能參加本試驗：

- 有 A 型血友病以外的疾病或狀況，而可能增加出血風險。

3. 試驗期間需要做什麼？

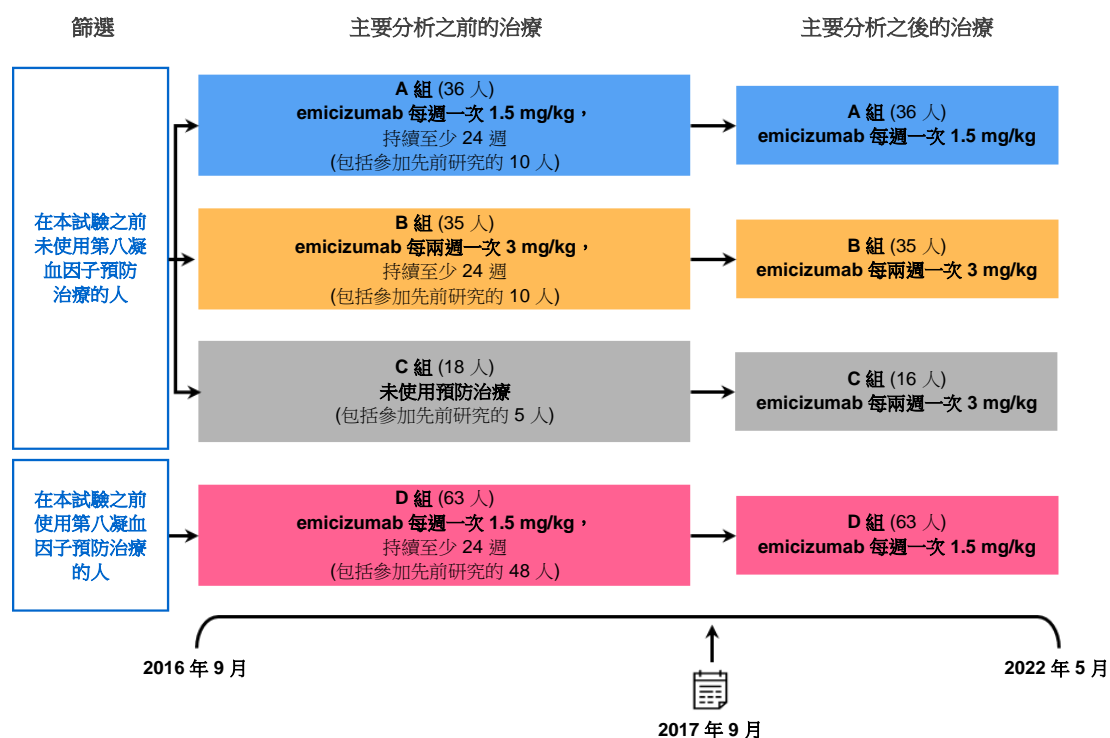
在試驗開始之前未使用第八凝血因子預防治療的人，按照機率(隨機分配)進入三個治療組之一：A 組、B 組或 C 組。試驗開始之前使用第八凝血因子預防治療的人，分配到 D 組。

治療組別包括：

- **A 組** – 為了快速增加血液中的 emicizumab 濃度，這一組一開始使用 3 mg/kg emicizumab (亦即每公斤體重 3 毫克的 emicizumab)，每週一次持續四週，稱為「**負荷劑量**」。四週之後，開始使用 1.5 mg/kg emicizumab，每週一次持續至少 24 週，稱為「**維持劑量**」。
- **B 組** – 和 A 組一樣，這組的患者一開始接受負荷劑量 3 mg/kg emicizumab，每週一次持續四週。四週之後，開始使用維持劑量 3 mg/kg emicizumab，每兩週一次持續至少 24 週。
- **C 組** – 這一組在本試驗的最初 24 週不接受預防治療。24 週之後，C 組的人可以開始接受 emicizumab，如果轉換到 emicizumab，則先接受負荷劑量 3 mg/kg emicizumab，每週一次持續四週。四週之後，開始使用維持劑量 3 mg/kg emicizumab，每兩週一次持續至少 24 週，和 B 組一樣。
- **D 組** – 這一組在試驗開始之前已經使用第八凝血因子預防治療。D 組患者和 A 組一樣，一開始接受負荷劑量 3 mg/kg emicizumab，每週一次持續四週。四週之後，使用維持劑量 1.5 mg/kg emicizumab，每週一次持續至少 24 週。

本試驗的每個人如果發生出血，可以在「需要時」接受第八凝血因子補充治療。

下圖說明本試驗的設計：



圖中的日曆符號 (📅) 表示本摘要中各項結果的資料收集時間，即 2017 年 9 月。

C 組在試驗最初 24 週內未接受任何預防治療，但 24 週之後可以選擇開始 emicizumab 治療。在取得這些結果之時，C 組 18 人當中有 16 人已開始使用 emicizumab。有兩人未使用 emicizumab，其中一人失聯，另一人等待開始使用 emicizumab。

這項試驗還在繼續進行，等到試驗結束時，參與者可以繼續使用 emicizumab，也可以選擇改用不同的治療。

4. 這項試驗的主要分析結果是什麼？

問題 1：相較於無預防治療 (僅需要時治療)，每週一次或每兩週一次使用 emicizumab，發生多少次出血？

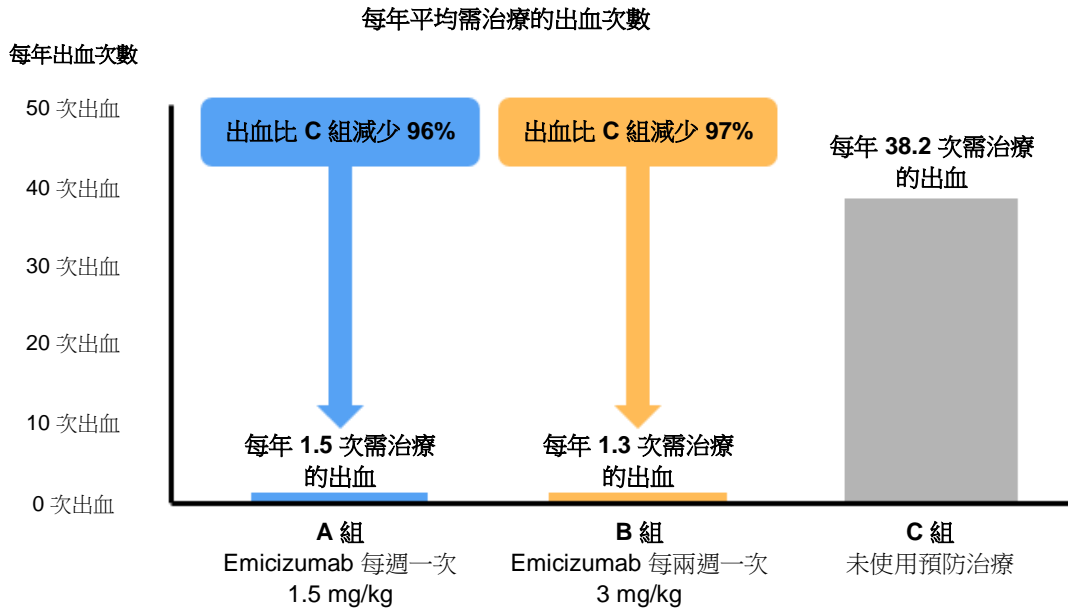
在參加本試驗期間如果發生出血，可以接受第八凝血因子需要時治療，這樣的出血稱為「需治療的出血」。

醫師觀察了 A 組和 B 組的人，在接受 emicizumab 預防出血的一年期間內，平均發生多少次需治療的出血。這項結果再與 C 組 (無預防治療，僅需要時治療) 一年內的平均需治療出血次數相比較。在進行主要分析之時，試驗中有些人的治療時間還不滿一年，如果是這種情況，醫師則依據患者在治療期間的需治療出血次數，推估他們一年內可能的需治療出血次數。

C 組的人沒有接受預防治療，一年內平均發生 38.2 次需治療的出血；C 組所有的人都發生至少一次需治療的出血。

A 組的人每週一次使用 emicizumab，平均一年發生 1.5 次需治療的出血，其中超過半數 (36 人當中 20 人，56%) 未發生需治療的出血。

B 組的人每兩週一次使用 emicizumab，平均一年發生 1.3 次需治療的出血，其中將近三分之二 (35 人當中 21 人，60%) 未發生需治療的出血。

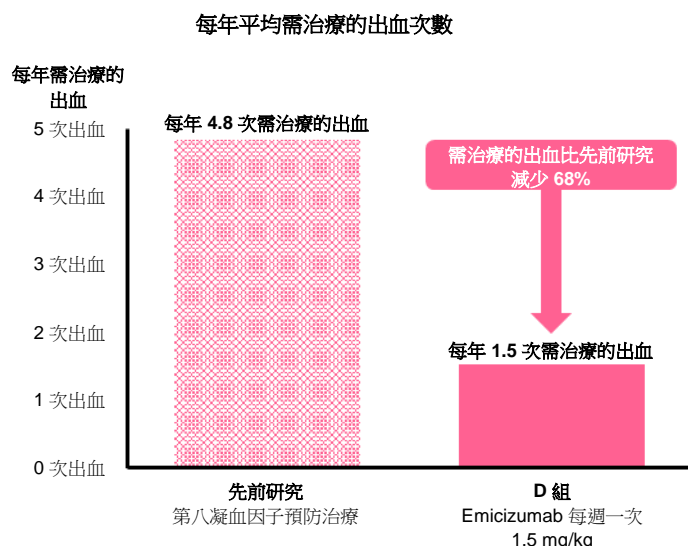


問題 2：比較先前研究中接受第八凝血因子預防治療時，和參加這項試驗時的出血次數為何？

醫師也觀察患者在本試驗中接受 emicizumab 時，發生多少次需治療的出血，與同一患者在前述研究中第八凝血因子預防治療時的需治療出血次數相比較。針對先前研究中在 D 組接受第八凝血因子預防治療的 48 個人，比較的結果說明如下。

這 48 人在本試驗中接受 emicizumab 時，平均一年發生 1.5 次需治療的出血，而在先前研究中接受第八凝血因子預防治療時，一年發生 4.8 次需治療的出血。

這表示，與用第八凝血因子預防治療相比，使用 emicizumab 時的需治療出血次數減少了 68%。



在先前研究中，40% (19/48) 接受第八凝血因子預防治療的人未發生需治療的出血。轉換至 emicizumab 之後，54% (26/48) 的人未發生需治療的出血。

本節只顯示這項試驗截至 2017 年 9 月的關鍵結果。關於其餘所有的結果，列在本摘要結尾的網站 (請參見第 8 節「哪裡可以找到更多資訊？」)。

5. 這項試驗主要分析中報告的副作用是什麼？

問題 3：有多少人發生過副作用？

副作用又稱為「不良反應」，是指試驗中不想看到的醫療問題 (例如覺得頭暈)。

- 本摘要中說明了副作用，因為試驗醫師認為這些副作用與 emicizumab 治療有關。
- 並非所有參加試驗的人都會發生副作用，即使真有副作用，也不會發生下列所有的副作用。
- 副作用的程度可能從輕度到重度，也可能因人而異。
- 請特別注意，本摘要報告的副作用僅來自這項試驗，因此，這些副作用可能與其他試驗觀察到的不同，或是與藥品仿單的說明不同。以下各節列出本試驗中，醫師認為與 emicizumab 治療相關的副作用。與 emicizumab 治療無關的副作用並未列出。

C 組只有在試驗至少第 24 週之後轉換至 emicizumab 的人，才納入本節。C 組在試驗最初 24 週內未接受任何預防治療，但 24 週之後可以選擇開始 emicizumab 治療。

嚴重副作用

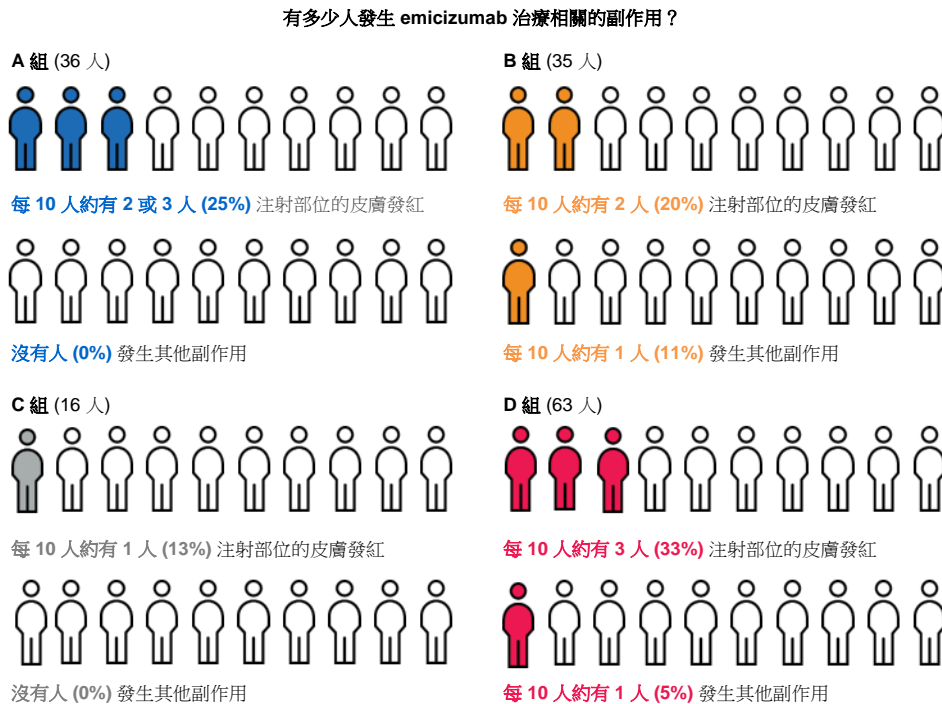
如果副作用有生命危險、需要住院照護、造成持續的問題或死亡，視為「嚴重」副作用。

在這項試驗中，沒有人發生與 emicizumab 相關的**嚴重副作用**。

最常見的副作用

在這項試驗中，約有三分之一 (33%) 的人發生過一項與 emicizumab 治療相關、不屬於嚴重的副作用。只有一項副作用與 emicizumab 相關且視為「常見」，表示在所有治療組中有超過 5% (1/20) 的人發生，是注射部位的皮膚發紅，又稱為「注射部位反應」。

試驗中還發生其他的副作用，例如咳嗽或感冒，但試驗醫師認為這些副作用與 emicizumab 治療無關。



B 組有一人 (1/35, 3%) 因為數項輕微副作用而決定停用 emicizumab，這些副作用未視為嚴重。這位患者的治療醫師認為，這些副作用與 emicizumab 治療相關。

其他副作用

這項試驗中沒有人發生新的第八凝血因子抗體。

關於其他較不常見的副作用 (未列於上一節)，列在本摘要結尾的網站 (請參見第 8 節「哪裡可以找到更多資訊？」)。

6. 這項試驗對研究有何幫助？

本文件提供的資訊，來自 152 位 12 歲以上、無第八凝血因子抗體的 A 型血友病患者的單一試驗。試驗結果幫助醫師進一步瞭解 emicizumab 用於無第八凝血因子抗體的 A 型血友病患者，有什麼作用。

先前的研究已顯示，每週一次使用 emicizumab，對各年齡層、無第八凝血因子抗體的 A 型血友病患者，可以預防出血。

這項試驗的結果顯示，無第八凝血因子抗體的 A 型血友病患者每週一次或每兩週一次使用 emicizumab，預防出血的效果優於無預防治療 (需要時治療) 和使用第八凝血因子預防治療。結果也顯示 emicizumab 不會造成任何嚴重副作用。

單一試驗無法告訴我們關於一項藥物的所有副作用和效益，需要進行多項試驗，有很多人參加，才能夠找出必要的資訊。

- 也就是您不應只依據這項摘要就做決定，關於您的治療，做任何決定之前請務必諮詢您的醫師。

7. 還有其他試驗的計畫嗎？

有其他探討 emicizumab 治療的試驗仍在進行，並已規劃進一步的試驗。

本摘要撰寫之時，這項試驗還在進行，醫師也在繼續收集資訊。

8. 哪裡可以找到更多資訊？

您可以在下列網站找到這項試驗的更多資訊：

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02847637>

如果您想要知道這項試驗的更多結果，相關科學論文的完整標題是：「Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A Without Inhibitors」(Emicizumab 預防治療用於無抗體的 A 型血友病患者)。

科學論文的作者是：J. Mahlangu, J. Oldenburg, I. Paz-Priel, C. Négrier, M. Niggli 等人。論文發表於 The New England Journal of Medicine (新英格蘭醫學期刊) 379 卷 811–822 頁。

有關這項試驗的問題，可以聯絡誰？

如果您閱讀本摘要之後有任何進一步的問題：

- 請進入 ForPatients 平台，填寫聯絡表
<https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- 或是聯絡在您國內的羅氏分公司代表。

如果您曾參加這項試驗，對於試驗結果有任何問題：

- 請聯絡試驗醫院或診所的試驗醫師或人員。

如果您對本身的治療有任何問題：

- 請和您的主治醫師討論。

這項試驗由誰規劃和出資進行？

負責規劃並出資進行這項試驗的是羅氏大藥廠 (總部位於瑞士巴塞爾)，以及中外製藥株式會社 (總部位於日本東京)。

試驗完整標題及其他識別資訊

這項試驗的完整標題為：一項評估無抗體的 A 型血友病參與者使用 Emicizumab 預防療法相較於無預防治療之臨床試驗 (HAVEN 3)。

本試驗又稱為「HAVEN 3」。

- 本試驗的試驗計畫書編號為：BH30071。
- 本試驗的 ClinicalTrials.gov 識別編號為：NCT02847637。
- 本試驗的 EudraCT 編號為：2016-004366-25。

9. 資訊圖表摘要



一項探討 emicizumab 用於 12 歲以上、缺乏第八凝血因子抗體的 A 型血友病患者，能否預防出血問題 – 並探討使用 emicizumab 有無副作用的試驗



這是試驗結果的摘要，適用於一般社會大眾和參加過本試驗的人。
本報告說明這項試驗直到 2017 年 9 月的主要分析結果，試驗還在進行，以收集長期資料。

為什麼進行這項試驗？

A 型血友病是一種罕見的遺傳性出血疾病。A 型血友病患者一種稱為「第八凝血因子」的蛋白質，缺乏或幾乎沒有活性。沒有這種活性蛋白質，血液無法正常凝血，因此 A 型血友病患者容易發生出血問題。



本試驗的焦點是稱為 emicizumab 的藥物。醫師進行這項試驗，是要瞭解 emicizumab 定期用於 A 型血友病患者能否預防出血，以及使用 emicizumab 有沒有任何副作用。副作用是指接受治療時可能發生、不想看到的醫療問題。

哪些人在參加這項試驗？

這項試驗的進行地點：

39 個中心，涵蓋 14 全球 14 個國家

152

這項試驗有 152 名 A 型血友病患者參加，年齡 12 歲以上，而且都是男性。

試驗期間需要做什麼？

在試驗開始之前未使用預防治療的人，隨機分配進入三個治療組之一：A、B 或 C 組。
在試驗開始之前使用第八凝血因子預防治療的人，分配到 D 組。



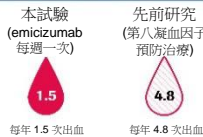
- 醫師將 A 組和 B 組的出血次數與 C 組相比較，觀察 emicizumab 是否能預防出血。
- 在 24 週之後，C 組有 16 人開始使用 emicizumab (劑量和 B 組相同)。
- 醫師也希望觀察 emicizumab 預防出血的效果，是否優於第八凝血因子補充療法，依據 D 組發生的出血次數，與同一患者在先前第八凝血因子預防治療中的出血次數相比較。

這項試驗的主要分析結果是什麼？

接受 emicizumab 的人
比起無預防治療的人，
需治療的出血
減少 96%。



D 組接受 emicizumab
時的需治療出血次數，
比起使用預防性第八凝
血因子治療減少 68%。



這項試驗主要分析中報告的副作用是什麼？

以下列出試驗醫師認為可能與試驗治療 emicizumab 相關的副作用。還有其他的副作用，例如咳嗽或感冒，但試驗醫師認為這些副作用與 emicizumab 治療無關。



約有三分之一 (33%) 的人發生與 emicizumab 治療相關的副作用

只有一項治療相關的副作用視為「常見」，表示有超過 5% (1/20) 的人發生，是注射部位的皮膚發紅，又稱為「注射部位反應」。超過一人發生的其他試驗治療相關副作用是頭痛 (4 人) 和噁心 (2 人)。

這項試驗對研究有何幫助？

試驗的結果顯示，A 型血友病患者每週一次或兩週一次使用 emicizumab，預防出血的效果優於無預防治療或使用第八凝血因子預防治療，也沒有造成任何嚴重副作用。

本試驗稱為「HAVEN 3」(NCT02847637)，由羅氏大藥廠和中外製藥株式會社規劃並出資進行。
M-XX-0003199 編製日期：2020 年 12 月。

▼ Emicizumab 須接受額外監測，以利迅速識別新的安全性資訊。如果您或是您照顧的患者，在接受這項治療時發生副作用，應立即告訴您或患者的醫師。

10. 詞彙表

臨床試驗	研究人員對一群人施用藥物，以進一步瞭解藥物如何作用、是否有助於改善健康狀況，以及會不會造成任何副作用。研究人員定期追蹤使用藥物的人，並進行醫學檢測。
去氧核糖核酸 (DNA)	DNA 是一種編碼，這是所有已知生物 (從細菌到人類) 最基本的組成單位。人體內的 DNA 構成基因，帶有人體組成的指令。
基因	基因是從父母遺傳的 DNA 組成單位，帶有每個人的特性，從眼睛顏色到血型的全部資訊。
遺傳	透過特定的基因從一代傳到下一代。
第八凝血因子抗體	身體免疫系統對第八凝血因子補充療法產生反應，所形成的抗體。第八凝血因子抗體會阻止第八凝血因子補充療法的預防止血作用。第八凝血因子抗體通常在兒童首次接受第八凝血因子補充療法產生。
注射部位反應	注射部位的皮膚發紅、疼痛或腫脹。
IV 注射	靜脈注射，注射到靜脈中。
負荷劑量	在治療過程一開始，可能使用較高劑量的藥物，以快速增加藥物在血液中的濃度，之後再將藥物降至較低的維持劑量。
維持劑量	用於維持血液中藥物濃度的劑量，以提供可接受的出血保護作用。
需要時治療	在發生出血之後給予治療，以幫助止血。
開放標記	在臨床試驗中，研究人員和參與者都知道參與者使用什麼試驗藥物。
第 1 期試驗	探討新藥物的初期臨床試驗。試驗醫師對少數的人施用新藥，以觀察藥物的影響，並進一步瞭解藥物。
第 2 期試驗	在臨床試驗中，觀察新藥對於探討的疾病或狀況效果如何，並確定新藥有哪些副作用。第 2 期試驗有較多的人參與，持續期間也比第 1 期試驗長。
第 3 期試驗	在臨床試驗中，進一步評估新藥的效果和安全性，參與人數通常大於第 1 期和第 2 期試驗。第 3 期試驗也可能比較新藥和既有的治療選項，以顯示哪個藥物更有效 (新藥或既有藥物)、新藥有哪些副作用，以及新治療對生活品質的影響。
預防治療	定期給予治療，以預防出血及後續的關節和肌肉損傷。

蛋白質	人體中極小單位 (稱為胺基酸) 的長鏈，構成簡單和複雜的結構，並形成生物中幾乎所有的部分，從毛髮、皮膚、酵素到抗體。如何形成蛋白質的資訊，包含在基因中。
隨機分配	在試驗中，參與者以隨機的方式分為不同組別，通常是由電腦完成。一般而言，每一組會接受不同類型的治療。
安全特性	藥物特性的概述，包括作用方式、具體的作用和任何副作用。
嚴重副作用	有生命危險、需要住院照護、造成持續的問題或死亡的副作用。
副作用	由藥物所造成、不想看到的醫療作用；副作用可能是正面或負面。
需治療的出血	以第八凝血因子補充療法治療的出血。
治療負擔	慢性 (長期) 疾病患者在日常治療中必須採取的行動，包括這些行動對身體功能、康適、人際關係和生活品質的影響。
