

Paradigmaváltás a haemophilia terápiájában a XXI. században

DR. ZOMBORI MARIANNA

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest

Jelenleg a haemophiliások faktorpótlását részben rekombináns, részben megfelelően biztonságos plazma eredetű faktorkoncentrátumokkal biztosítjuk. A súlyos, 1% alatti faktorszintű betegek számára a folyamatos profilaxis jelenti az optimális kezelést.^{1,2} Ezt napjainkban személyre szabottan állítjuk be, figyelembe véve a beteg életmódját, aktivitását, ízületi állapotát (vannak-e célizületei, arthropathiája), valamint vérzéses fenotípusát, és elsősorban az egyéni farmakokinetikai (PK) paramétereket.



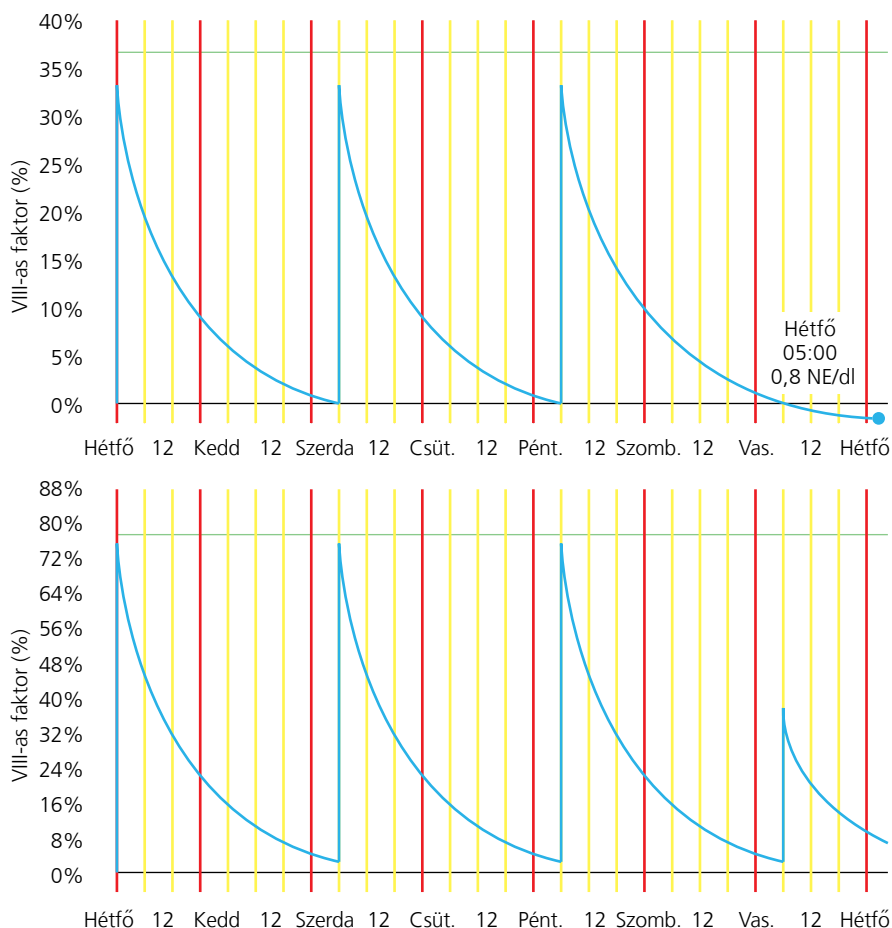
Hosszú út vezetett idáig. A haemophilia kezelésében bekövetkezett legnagyobb és legfontosabb lépések, paradigmaváltások a következők voltak: az 1. paradigmaváltás 1975–1999 között történt, ekkorra tehető a faktorkonzentrátumok, a profilaxis és kontrollált otthoni kezelés (KOK) megjelenése – ezek célja a vérzések megelőzése és a rokkantság elkerülése volt. A 2. paradigmaváltás 2008 és 2010 között zajlott. Jellemzői a faktorelles inhibitor kialakulásának megelőzése, illetve a személyre szabott profilaxis voltak, amelyek céljai között a nulla vérzésszám elérése, az aktív életmód kialakítása, a kezelés optimalizálása, valamint a költséghatékonyság szerepeltek. A 3. paradigmaváltás, amely 2010 után történt, a következő elemekkel jellemezhető:

- módosított faktorkonzentrátumok: kisebb immunogenitás, hosszabb féléletidő (EHL),
- nem faktorpótló kezelések,
- alternatív, nem intravénás beadási mód,
- génterápia.

A rekombináns technika lehetővé tette, hogy az előállítható faktorkonzentrátumok mennyisége ne függjön a véradók számától (a rendelkezésre álló plazma mennyiségétől), valamint lehetővé tette a faktormolekulák módosítását (bioengineering) is.^{3,4,5} Ezen módosítások céljai között szerepelt az inhibitorképződés csökkentése (a készítmények kisebb immunogenitása), a hosszabb hatástartam, a nagyobb hatékonyság vagy éppen a vénástól eltérő (szubkután, orális) beadási mód.

Az intelligens molekulatervezés eredményeként megemlíthetjük:^{4,5}

- a tisztább, homogénebb készítményeket (kevesebb bennük a protein aggregátum) – cél: az immunogenitás csökkentése,
- a teljes tirozin szulfatációt – cél: erősebb/tartósabb vWF-kötés,
- a humán/közel humán glikozilációt – cél: az immunogenitás csökkentése,
- a kedvezőbb farmakokinetikát,
- a kedvezőbb tárolást (feloldás előtt és után – szobahőmérsékleten, 30–40,°C-on).



1.ÁBRA Alacsony 72 órás FVIII-aktivitás, illetve vasárnap adott addicionális dózis profilaxis (saját ábra)

A jelenleg rendelkezésre álló rekombináns készítmények többsége standard felezési idejű (SHL), farmakokinetikájuk pedig hasonló: a FVIII készítmények féléletideje ($t_{1/2}$) 10-12 óra körül van, a IX-es faktoroké pedig kb. 17-18 óra. Ezért a haemophilia A-ban szenvedő betegek hetenként háromszor vagy másnaponta, a haemophilia B-sek pedig hetente kétszer kapják a profilaxist. A hetente háromszor adott SHL-FVIII koncentrációkkal történő kezelés esetén gyakran tapasztaljuk (főleg kisgyermekeknél), hogy ugyan a 48 órás FVIII völgyérték megfelelő, a 72 órás már közelíti a beteg alapértékéhez (<1%). Ilyen alacsony trough level (völgyérték, mélysint) már a szokásos terhelésre, vagy akár spontán is jelentkező vérzések, legtöbbször ízületi vérzések veszélyével jár együtt.^{1,2,6} Hétfőn-szerdán-pénteken adott

profilaxis esetén ezek a „vasárnapi vérzések”. Ha csak szubklinikusak (nem járnak klasszikus tünetekkel: fájdalommal, ízületi duzzanattal és mozgáskorlátozottsággal), akkor is korán ízületi károsodáshoz vezetnek.⁶ Ennek megakadályozására a beteg vasárnap reggel kaphat/adhat magának egy kisebb, addicionális dózist – ez heti 4 vénás szúrást jelent. Vagy pénteken kell nagyobb, akár négyszeres mennyiségű faktort beadni – de ez már túl magas csúcskoncentrációhoz vezethet, és nem is költséghatékonny (1. ábra).

Ez a probléma vezetett ahhoz az igényhez, hogy hosszabb felezési idejű faktorkonzentrátumokat állítsunk elő. A bevitt FVIII féléletidejét elsősorban a Willebrand-faktorhoz (vWF) való kötődés, illetve a vWF féléletideje határozza meg. A kutatók törekvése az, hogy a FVIII

1. TÁBLÁZAT Megnövelt féléletidejű faktorkoncentrátumok klinikai tanulmányokban

Termék neve	Gyártó	Technológia	Féléletidő	Lánchosszúság
N8-GP 40 kD	Novo Nordisk	Helyspecifikus glycoPEGiláció	22 óra	BDT (B-domén trunkált)
BAY94-9027 60 kD	Bayer Healthcare	Helyspecifikus glycoPEGiláció	19 óra	BDD (B-domén deletált)
BAX855 20 kD	Baxter Innovations	Nem helyspecifikus glycoPEGiláció	SHL kétszerese	FL (teljes lánchosszúságú)
rFVIII-Fe	Biogen Idec	Fúzió IgG1-Fc régiójával	19 óra	BDD
NP-GP 40 kD	Novo Nordisk	Helyspecifikus glycoPEGiláció	110 óra	
rIX-Fc	Biogen Idec	Fúzió IgG1-Fc	82 óra	
rIX-FP	CSL Behring	Fúzió albuminnal	92 óra	
rFVIIa-FP	CSL Behring	Fúzió albuminnal	8,5 óra	

lassúbb lebontásával, hosszabb ideig a keringésben tartásával, illetve a kétláncú forma disszociációjának csökkentésével növeljék a FVIII féléletidőt a vW faktórhoz közeli időtartamra.

Az egyik ilyen lehetőség az egyláncú (single chain) rFVIII előállítás, melyben a FVIII nehéz és könnyű lánc közötti erős kovalens kötés növeli a molekula stabilitását, és javítja (kb. háromszorosára növeli) a vWF-hoz kötődést. Ezáltal nő a féléletidő, ami csökkenti a FVIII-szükségletet, illetve a betegek egy részénél ritkább adagolást tesz lehetővé a heti összdózis növelése nélkül.^{7,8}

A FVIII ÉS FIX KÉSZÍTMÉNYEK FÉLÉLETIDEJÉNEK NÖVELÉSÉVEL KAPCSOLATOS CÉLKITŰZÉSEK

- ritkább beadás, kevesebb vénás injekció (FVIII esetén: 3 naponta, hetente kétszer, esetleg egyszer – FIX esetén: hetente egyszer, esetleg 10–14 naponta),
- a heti faktorszükséglet csökkentése,
- magasabb völgyértékek elérése – ABR/AJBR (éves vérzésszám/izületi vérzésszám) csökkentése.

A féléletidő növelésére 3-féle molekularis stratégiát dolgoztak ki:^{3,4,5,9}

1. Pegilálás (2. ábra):

A PEG (polietilén-glikol) semleges polimer, amely egyrészt élelmiszeripari adalék (habzágatló), másrészt számos

kozmetikai termékben, fogkrémekben és évtizedek óta használt gyógyszerben (hashajtók, reumatológiai, onkológiai készítmények stb.) is előfordul. A FVIII/FIX-hez kovalens kötéssel történő kapcsolódása növeli a molekula stabilitását, mert gátolja a faktor LPR1 (alacsony denzitású lipoprotein receptorhoz kapcsolódó fehérje) mediált clearance-ét, így

A klinikai tanulmányok alapján a pegilált készítmények immunogenitása kisebb, így kevesebb inhibitorképződés várható.

csökken a faktor proteolízise, lebontása. A klinikai tanulmányok alapján a pegilált készítmények immunogenitása kisebb, így kevesebb inhibitorképződés várható (a PUP, vagyis a korábban még nem kezelt haemophiliás betegeken végzett vizsgálatok még nem zárultak le). Viszont a normál populációban is előfordulnak PEG-ellenes antitestek, éppen a napi PEG-terhelés következtében, ami gyorsíthatja a pegilált termékek (faktorkoncentrátumok) kiürülését, és PEG-allergia (hypersensitizatio) is előfordulhat. Gyakran felmerül a tartós PEG-terhelés által

okozott accumulatio kérdése is. A PEG kb. 6 hét alatt ürül ki a szervezetből (eliminálásáért a máj és a vese felelős), a magasabb molekulatömegűek inkább hajlamosak a felhalmozódásra. A pegilált, életre szóló faktorpótlás által okozott terhelés hosszú távú hatásai még nem ismertek minden tekintetben, hiszen még nincs elegendő ilyen jellegű tapasztalat.

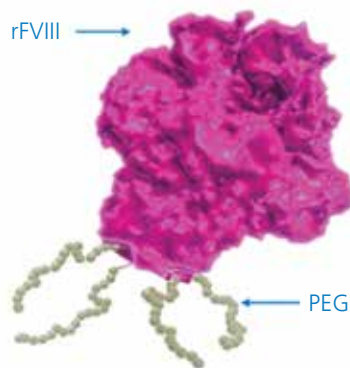
2. Fc-fúziós technika és^{10,11,12}

3. albuminfúziós technika:¹³ (2. ábra)

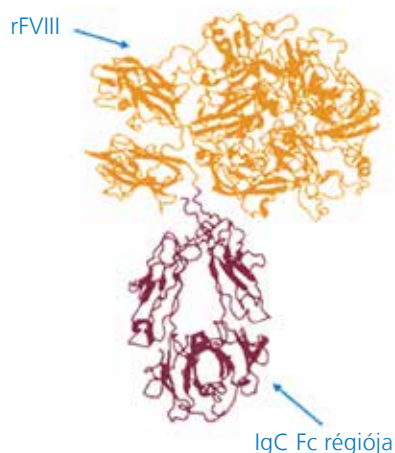
A fúziós proteinek a keringésben jelentős mennyiségben (albumin: 35–50 g/l, IgG: 8–16 g/l) jelen lévő, természetes fehérjék, amelyek féléletideje hosszú, kb. 25 nap. Kovalens kötéssel alakítanak ki az albumin vagy az IgG Fc-régiója és a FVIII/FIX között, így stabil fúziós fehérje jön létre (rekombináns humán albumint használnak). A fúzió célja, hogy a véralvadási faktor hosszabb ideig maradjon a keringésben. Ezek a fúziós fehérjék a neonatalis Fc-receptorokhoz (FcRn) kötődve endocytosis révén savas közegben bejutnak a korai endoszómákba, így védetté válnak a lizoszomális degradációval szemben, majd átjutnak a sejtmembránra, és a plazmában – neutrális pH-n – felszabadul a FVIII/FIX.

Fc-fúziós technikával előállítható mind EHL-FVIII, mind EHL-FIX. Viszont a rekombináns albuminhoz kötött EHL-FVIII nem működőképes. Csak rekombináns FIX-ral sikerült funkció-

PEGilált rekombináns FVIII molekula



FC-fúziós rekombináns FVIII molekula



2. ÁBRA PEGilált rekombináns FVIII molekula és FC-fúziós rekombináns FVIII molekula

képes protein fúziós faktorkészítményt kifejleszteni. Az albumin fúziós EHL-rFIX koncentrátum esetén a faktor és a fehérje hasadása csak a FIX aktivációjakor megy végbe, addig a molekula intakt marad.

A haemophilia B-s betegek nyerhetnek a legtöbbet a hosszú felezési idejű készítményekkel, mert a standard készítményekhez képest elért 3–5-szörös féléletidő-növekedés valóban lehetővé teszi, hogy az infúziók számát heti egyre csökkentsék, így nagyon kényelmes, könnyen megvalósítható profilaxist remélhetnek.

A haemophilia A-s betegeknek csak kisebb részénél várható, hogy a biztonságosság és vérzésmentesség megtartása mellett ritkábban lesz adható a profilaxis. Mivel a FVIII a vWF kofaktora, így a rFVIII koncentrátumok felezési ideje a standard készítményekének kb. 1,5-szeresére nyújtható. A fejlesztés alatt álló, szubkután beadható FVIII készítménynél várható csak ennél hosszabb felezési idő.^{14,15} A gyermekek (főleg a 6 év alattiak), és a serdülő-kifelnőttek közül azok, akiknél a $t_{1/2}$ 7 óra körüli, valószínűleg továbbra is hetente háromszor fogják kapni a profilaxist. Viszont az EHL-készítményekkel csökkenthető a szükséges faktor mennyisége és/vagy magasabb völgyérték érhető

el, ami csökkenti az áttöréses vérzések számát.¹⁵

Az EHL-faktorok használatával kapcsolatosan azonban számos nyitott kérdés van még (főleg FVIII koncentrátumokkal kapcsolatosan):

- Milyen $t_{1/2}$ növekedés érhető el gyermekeknél? (<6 év; 6–12 év),
- Mennyi időt töltenek a betegek EHL-készítmények használata mellett 3% alatt? És 10% felett?¹⁴ – Az SHL és az EHL készítményeknél hasonló a csúcskoncentráció, de az EHL faktorok elhúzóó hatása elsősorban a faktor ürülésének 2., eliminációs fázisából adódik, vagyis a betegek nem sokkal hosszabb időt töltenek magas faktorszinten. Ennek főleg műtételnél vagy sportolás esetén lehet jelentősége.
- Mennyire lesz költséghatékony a kezelés profilaxisra, on demand (vérzés esetén adott) vagy perioperatív kezelés esetén? Milyen lesz az EHL készítmények ára az SHL-ekhez képest?
- Milyen lesz az inhibitorképződés PUP-betegeknél? – PTP-betegeknél a klinikai vizsgálatok nem mutatnak inhibitorképződést. A PUP-vizsgálatok viszont még nem zárultak le, ezért ezek eredménye érdekes

és fontos lesz a gyermekeket kezelők számára.

- Milyenek lesznek a hosszú távú tapasztalatok a PEG-akkumulációval kapcsolatban?
- A PEG-ellenes antitestek gyorsítják majd a PEGilált faktorok lebontását? Ilyen esetben elveszítik a hosszú hatásukat? Milyen arányban alakul ki valódi, tüneteket okozó allergia (PEG-hiperszenzitiváció)?

Jelenleg Magyarországon kétféle hosszú féléletidejű rFVIII koncentrátum érhető el:

- **Adynovi:** rFVIII-PEG (BAX855, a Baxalta fejlesztése) – jelenleg 12 éven felüli haemophilia A-s betegek számára,
- **Elocta:** rFVIII-Fc (Sobi) – bármely életkorban rendelhető haemophilia A-ban.

A közeljövőben újabb innovatív készítmények befogadása is várható.

NEM FAKTORPÓTLÓ KEZELÉSEK

Eddig a veleszületett vérzékenységek kezelésének alapját az képezte, hogy ezek „hiánybetegségek”, s a terápia a hiányzó faktor pótlását jelenti. A nem faktorpótló kezelések viszont azon alapulnak,

| A nem faktorpótló kezelések elve a haemostasis új egyensúlyának létrehozása a coagulopathiában szenvedőknél.

hogy a haemostasis nagyon sok tényező által meghatározott, szabályozott egyensúly a természetes prokoaguláns és antikoaguláns folyamatok között. Ha ez az egyensúly felborul, akkor valamelyik prokoaguláns hiánya vérzékenységhez, valamelyik antikoaguláns hiánya viszont thrombosishoz vezet(het). A nem faktorpótló kezelések elve a haemostasis új egyensúlyának létrehozása a coagulopathiában szenvedőknél: a hiányzó alvadási faktort utánozva (mimetikumok, agonisták),

valamilyen módon az antikoaguláns oldalt „gyengítve” – például egy természetes antikoaguláns (pl. AT, TFPI) gátlásával.

Jelenleg egyetlen nem faktorpótló kezelés érhető el hazánkban, egyelőre az is csak a NEAK egyedi méltányossági engedélye alapján, korlátozott számú beteg részére: ez az emicizumab, egy humanizált, bispecifikus, monoklonális antitest, mely *Hemlibra* néven van forgalomban (3. ábra).

Ez FVIII mimetikum, amely a természetes FVIII kofaktor szerepét pótolja: a foszfolipid felszínén az aktivált FIX-hez és a FX-hez kötődik, azokat térben közelebb hozva és összekapcsolva elősegíti a FX aktiválódását, így a FVIII hiánya vagy FVIII-ellenes inhibitorok jelenléte esetén is a véralvadás folyamata tovább folytatódhat.¹⁷

Indikációs területe: inhibitoros, illetve 2018 óta (FDA) nem inhibitoros haemophilia A-ban, felnőttek és gyermekek rutin profilaxisára. Szubkután, hetente egyszer alkalmazandó, a 4 hetes telítés (hetente 1×3 mg/kg) után folyamatosan, szintén hetente egyszer adott $1,5$ mg/kg kis térfogatot jelent ($0,25$ – $1,5$ ml). Vizsgálatok folynak a telítés utáni kéthetente vagy négyhetente történő adagolással kapcsolatban is.^{18,19} A sokkal rit-

kább adagolás és a szubkután beadási mód vonzó a betegek számára. Viszont, mivel nagyon gyors thrombin-képződéshez vezet, emicizumab jelenlétében a véralvadás folyamatosan aktivált állapotban van, növeli a thromboembolia, illetve a thromboticus microangiopathia kocká-

A haemophiliák mint monogénes öröklődésű betegségek, jó lehetőséget adnak a génterápiás próbálkozásoknak.

zatát. Ilyen súlyos mellékhatás elsősorban olyan inhibitoros betegeknél fordult elő, akik egyidejűleg aPCC terápiát is kaptak (pl. vérzéskezelésre), nagy dózisban (>100 IU/kg), 24 óránál hosszabb ideig. Ezért az emicizumab és az aPCC együttadását kerülni kell, vérzéscsillapításra lehetőleg rFVIIa-t kell használni.^{18,19}

TOVÁBBI NEM FAKTORPÓTLÓ TERÁPIÁK

Más nem faktorpótló terápiákkal kapcsolatban is (fitusiran, concizumab) zajlanak klinikai vizsgálatok.

FITUSIRAN (SIRNS)

- kis interferáló RNS, mely a májban termelődő antithrombin mRNS-sel interferálva „csendesíti” az AT-termelésért felelős gén működését, ezzel csökkenti az AT-termelést (az AT természetes antikoaguláns, mely az FVIIa és FXa inhibitoraként működik),
- ezáltal növekszik a thrombin-hatás, kialakul a haemostasis új egyensúlya,
- szubkután alkalmazható havonta $1 \times!$
- HA vagy HB, inhibitoros vagy nem inhibitoros, felnőtt és gyermek betegek profilaxisára.

CONCIZUMAB (ANTI-TFPI)

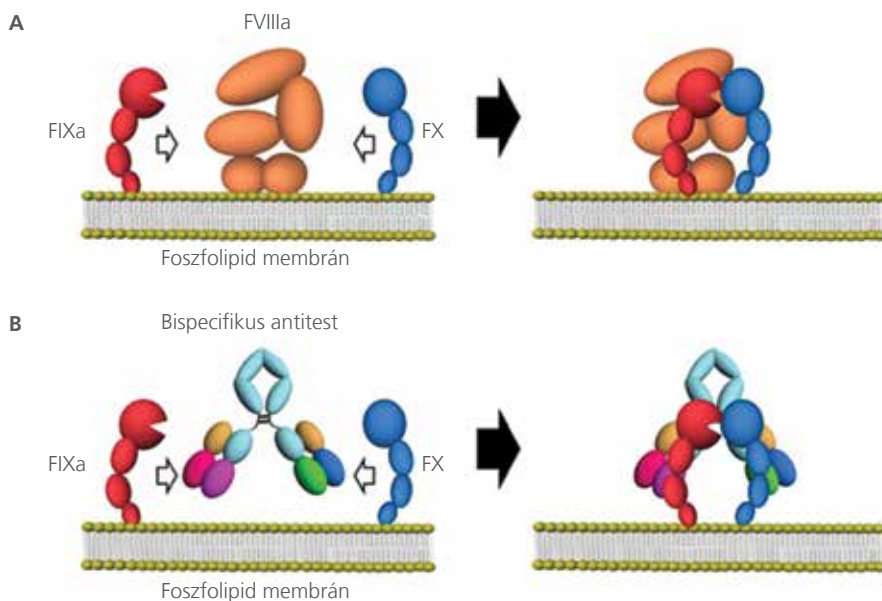
- monoklonális antitest, gátolja a TFPI proteáz–FXa interakciót, ezzel fokozza a thrombin-generációt (a TFPI az extrinsic út természetes inhibitora),
- HA vagy HB, inhibitoros vagy nem inhibitoros, felnőtt és gyermek betegek profilaxisára,
- adagolás: *iv./sc.?*

Hangsúlyozom, hogy a nem faktorpótló kezelések egy nagyon kényes új egyensúly létrehozásával növelik a thromboembolia kockázatát, ilyen tekintetben ezek használatát minden korcsoportban tovább kell vizsgálni, figyelve az esetleg fennálló, a thrombosis-késztséget növelő komorbiditásokra és egyidejűleg szedett gyógyszerekre.

GÉNTERÁPIÁK

A haemophiliák mint monogénes öröklődésű betegségek, jó lehetőséget adnak a génterápiás próbálkozásoknak. Bár már 2 évtizeddel ezelőtt is folytak kutatások, új lendületet csak az utóbbi években vettek: fázis I/II. klinikai vizsgálatok zajlanak, s néhány közleményben, kis betegszám mellett, már ígéretes eredményekről számolnak be. A vizsgálatokban (jelenleg) nem vehetnek részt vírus-hepatitisben, cirrhosisban szenvedő vagy inhibitoros betegek.²⁰

A génterápia célja lehet a haemophilia gyógyítása, vagyis normális faktorszint biztosítása a betegek számára, vagy szerényebb, de nagyon fontos cél lehet a 12 – 15% körüli faktorszint folyamatos biztosítása is. Ilyen faktorszint mellett



3. ÁBRA Hogyan pótolja az emicizumab a hiányzó FVIII-at?¹⁶

csak műtét vagy trauma esetén lenne szükség faktorpótlásra, és biztosítva lenne az aktív élet – vénás injekciók nélkül.^{20,21}

A génterápiához szükség van egy vektorgénre, amely könnyen bevihető a célsejtbe – jelen esetben a májsejtbe. A parvovírusok csoportjába tartozó, nem humán patogén adeno-asszociált vírussal (AAV) végzett vizsgálatok hozták a legkedvezőbb eredményeket: ez egy kis „génkazetta”, amellyel viszonylag kis transzgen vihető át. Az f9 kis gén (1,6 kb), de a nagyobb f8 gén csak B-domén deletált formában vihető át sikeresen (a B-domén rész nem szükséges a koagulációs aktivitáshoz.) Az így átvitt gén nem integrálódik a gazdasejt genomjába, epizomálisan marad. A májsejtek osztódásával egyre kevesebb sejtbe jut át az f9 vagy f8 gén, vagyis idővel várhatóan csökken a génterápián átesett betegek faktorszintje. A génterápia után megfigyeltek a hepatociták felszínén megjelenő kapszidfehérjékkel szembeni celluláris immunválaszt is, valamint transzaminázszint-emelkedést, és ebből fakadóan a transzgen-expresszió csökkenését. Ez az immunválasz szteroid vagy más immunszuppresszív kezeléssel kivédhető, ez viszont fokozza az infekciók veszélyét.²¹

A vektorgén szerotípusának megválasztása is fontos, mert a populáció 30–70%-ánál az AAV néhány típusával szemben eleve neutralizáló ellenanyagok lehetnek jelen.

A génterápia egyszeri intravénás beadást jelent, bár vannak vizsgálatok intramuszkuláris beadással kapcsolatosan is.

A génterápiával kapcsolatban is sok megválaszolendő kérdés van még, íme néhány ezek közül:²¹

- Mi az optimális vektorgén? Integrálódjon-e a genomba vagy sem?
- Milyen szerotípust érdemes választani? Független-e a földrajzi helytől vagy a népcsoporttól?
- Milyen tartós eredményt hoz az eljárás? Kell-e ismételní pl. gyermekkor alkalmazás esetén? Várhatóan mennyi idő múlva és hányszor ismételtető?
- Mi legyen a cél faktorszint? Ehhez milyen mennyiségű gén bevitelére van szükség?

- Mik a génterápia rövid és hosszú távú kockázata?
- Kezelhető-e biztonságosan a májbeteg?
- Inhibitoros betegeknél végezhető-e? Várható-e génterápia után az inhibitor titer fokozatos csökkenése, eltűnése (ITI-szerű hatás)?
- Mennyi anyagi forrás ráfordítása reális, amikor a világ haemophiliásainak 70%-a számára semmilyen kezelés nem érhető el?

| Az elmúlt 10 évben a haemophiliák kezelése óriási, minőségi fejlődésen ment át, amelynek eredményeképpen Magyarországon is elérhetővé váltak egyes innovatív terápiák.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt 10 évben a haemophiliák kezelése óriási, minőségi fejlődésen ment át, amelynek eredményeképpen Magyarországon is elérhetővé váltak egyes innovatív terápiák. További új lehetőségek kutatása is folyik, amelyek eredménye várhatóan néhány éven belül hasznosítható lesz a gyakorlat számára is. Az új terápiák szükségessé teszik a korábbi szemléletmód megváltoztatását és új kihívásokat is jelentenek a vérszegény betegeket gyógyítóik számára.

Irodalom:

1. Manco-Johnson MU, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:335–344.
2. Hoots WK, et al. Evidence for the benefits of prophylaxis in the management of hemophilia A. *Thromb Haemost.* 2006;96:433–440.
3. Collins P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia.* 2016;22:487–498.
4. Hartmann J, Croteau SE. 2017 Clinical trials update: Innovations in haemophilia therapy. *A J Hemat.* 2016;91(12):1252–1260.
5. Franchini M, et al. Newer hemostatic agent. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(7):802–808.

6. Roosendaal G, et al. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):117–121.
7. Klamroth R, et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2016;22(5):730–738.
8. Zhang Y, et al. Population pharmacokinetics of recombinant coagulation factor VIII-SingleChain in patients with severe haemophilia A. *A. J Thromb Haemost.* 2017;15:1106–1114.
9. Mullins ES, et al. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2017;23(2):238–246.
10. Nolan B, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia.* 2016;22(1):72–80.
11. Young G, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe haemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):967–977.
12. Chowdhary P, et al. Therapeutic and routine prophylactic properties of rFactorVIII Fc (efraloctocog alfa) in hemophilia A. *J Blood Med.* 2016;7:187–198.
13. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. *J Clin Med.* 2017;6(4). pii: E39.
14. Carcao M. Switching from current factor VIII to longer acting FVIII concentrates – what is the real potential benefit? *Haemophilia.* 2015;21:297–299.
15. Nederlof A, et al. Positioning extended half-life concentrates for future use: a practical proposal – Letter to the editor. *Haemophilia.* 2018;24(5):e369–e372.
16. Sampei Z, Igawa 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. – open access, freely available online.
17. Klamroth R. A new era of treatment for patients with haemophilia A? *Hamostaseologie.* 2017;37(3):216–218.
18. Oldenburg J, et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:809–818.
19. Collins PW, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia.* 2018;24(3):344–347.
20. Pierce GF, Coffin D, et al. The 1st WFH Gene Therapy Round Table: Understanding the landscape and challenges of gene therapy for haemophilia around the world. *Haemophilia.* 2019;25(2):189–194.
21. Doshi BS, Arruda VR. Gene therapy for haemophilia: what does the future hold? *Therapeutic Advances in Haematology.* 2018;9(9):273–293.