

Nuevos tratamientos en hemofilia y enfermedad de von Willebrand

New treatments in hemophilia and von Willebrand disease

Arbesú G

Servicio de Hematología. Hospital Humberto Notti. Mendoza

garbesu@gmail.com



NUEVAS DROGAS
EN HEMOSTASIA
Y TROMBOSIS

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
II Jornadas Latinoamericanas de la SAH: 46-53
Noviembre 2018

Palabras claves: hemofilia,
tratamiento.

Keywords: hemophilia,
treatment.

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica ligada al cromosoma X, producida por la deficiencia del factor VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B)

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad sin adecuado tratamiento son los sangrados prolongados, principalmente hemartrosis. Tobillos, rodillas y codos se afectan con mayor frecuencia.

La hemorragia puede ocurrir en cualquier órgano o tejido, particularmente después de un trauma.

El sangrado musculoesquelético es característico en la hemofilia, aunque también puede ocurrir en mucosas, particularmente epistaxis.

Pueden ocurrir sangrados graves que comprometen la supervivencia de los pacientes, sobre todo en las formas severas. HA o HB se definen como leves cuando FVIII/FIX >5%, moderada entre 1% y 5%, y severa cuando es <1%⁽¹⁾.

El tratamiento sustitutivo para HA comenzó con el uso de plasma fresco congelado en la década del 50, seguida de crioprecipitado en la década del 60.

Posteriormente, en década del 70, se desarrollaron los concentrados liofilizados de FVIII que permitieron el tratamiento domiciliario y precoz, revolución para la época.

Así se redujo la morbimortalidad de los pacientes y mejor salud osteoarticular de los mismos, como el acceso a tratamientos quirúrgicos⁽²⁾.

A inicios de los 80 aparece la transmisión de HIV y hepatitis C a través de los concentrados con trágicas consecuencias. Esto llevó al desarrollo de métodos de inactivación viral en la producción de FVIII (pd-FVIII) y el desarrollo de productos recombinantes logrando numerosos productos eficaces y seguros en la década de los 90⁽³⁻⁴⁾. Al mismo tiempo se conocían

los buenos resultados obtenidos con tratamiento de profilaxis en el grupo sueco liderado por la Dra. Nilsson. El beneficio en la salud osteoarticular de los pacientes cambia la mirada terapéutica a partir de ese momento⁽⁵⁾.

El tratamiento estándar para pacientes con hemofilia severa es ofrecer la profilaxis con infusiones de FVIII o FIX endovenoso, con el objetivo de lograr >1%, obteniendo marcada disminución de sangrados y mejor sobrevida.

Estudios observacionales y randomizados demostraron los beneficios de la profilaxis para adultos y niños con hemofilia⁽⁶⁾.

La extraordinaria evidencia observada en el estudio de Manco-Johnson fue determinante. El JOS (*Joint Outcome Study*) mostró una disminución en los eventos anuales de sangrado (17.7 a demanda, 3.3 profilaxis), requiriendo 3 veces más dosis de FVIII con un mayor costo de tratamiento.

El grupo sueco fue pionero en esta observación, que consiste en lograr niveles de FVIII >1%. Para lograrlo se necesitan usar regímenes de 2-3 veces por semana, según la vida media de FVIII/FIX respectivamente⁽⁷⁾.

La cantidad de pacientes con acceso y cumplimiento real de la profilaxis es variable. La carga de las infusiones intravenosas frecuentes, el costo y la disponibilidad del concentrado contribuyen a tasas inferiores al ideal de uso continuo de la profilaxis⁽⁸⁻⁹⁾.

La corta vida media del FVIII y FIX hace que se requieran infusiones frecuentes para mantener un nivel >1%⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Por otra parte, un 25-30% de los pacientes con HA y un 10% con HB tienen riesgo de desarrollo de inhibidor, que aumenta el riesgo de sangrado y mortalidad. Estos pacientes requieren tratamiento con drogas circunvalantes (bypasseantes) de alto costo y menor efectividad que FVIII o FIX⁽¹²⁻⁵⁾.

Por lo tanto, el desarrollo de productos con menor inmunogenicidad y mayor vida media ha sido motivo de búsqueda por parte de la investigación básica y clínica⁽¹⁶⁾.

Una vez que el FVIII es sintetizado a partir del gen localizado en el cromosoma X, se somete a modificaciones postraduccionales, como la N-glicosilación y sulfatación, que son importantes para la interacción con el FvW (factor von Willebrand) que, además de ser importante en la estabilidad del FVIII, interviene en su vida media y también en su inmunogenicidad⁽¹⁷⁾.

Los métodos más comunes para prolongar la vida media del FVIII han sido conjugación de FVIII con moléculas más grandes como polietilenglicol (PEG), albúmina, o a la inmunoglobulina humana Fc. La conjugación con albúmina aprovecha la vida media natural de la albúmina, mientras que la PEGilación protege al FVIII de enzimas proteolíticas. La conjugación Fc aprovecha la existencia del receptor Fc neonatal que permite la protección y recirculación del FVIII a través de esta vía del receptor⁽⁶⁾.

Por otra parte, está el FVIII recombinante de cadena simple con gran afinidad con FvW, extendiendo su vida media con potencial menor inmunogenicidad⁽⁷⁻¹¹⁾. Características similares tendría el rFVIII de origen celular humano⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Además de los concentrados con vida media extendida (EHL) se han desarrollado en los últimos 5 años otras alternativas terapéuticas como un anticuerpo biespecífico que funciona como un FVIIIa activado (FVIIIa) para la hemofilia A con y sin inhibidores, un ARN de interferencia (ARNi) que inhibe síntesis de antitrombina III (ATIII) y anticuerpos contra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI).

Finalmente, hay varios ensayos de terapia génica para la hemofilia B y A, con resultados alentadores. Estas novedades terapéuticas advierten un cambio muy importante para el futuro manejo de la hemofilia en los países desarrollados, donde algunos de estos productos ya han sido registrados y es una incógnita su extensión al mundo subdesarrollado, ya que se desconocen los costos de los mismos.

Productos de vida media extendida

Las vidas medias de FVIII y FIX en plasma son 10-12 horas y 16-18 horas, respectivamente. Para cumplir la profilaxis, los pacientes con hemofilia severa necesitan múltiples infusiones (2 a 3 veces por semana) con el concentrado de vida media estándar (SHL) para prevenir sangrados y mantener un nivel de factor >1%. Por ello el desarrollo farmacéutico ya mencionado para prolongar la vida media y, por lo tanto, disminuir el número de venopunciones para cumplir con la profilaxis.

Los estudios publicados muestran que los productos FVIII y FIX EHL han tenido resultados positivos en el tratamiento de las personas con hemofilia.

Son concentrados altamente eficaces en el tratamiento y prevención de sangrados. Todos los FVIII y FIX EHL han mostrado una eficacia por encima

del 90% y la tasa anual de sangrado ha sido <5 cuando se usa como profilaxis

En una gran cantidad de estudios con niños, adolescentes y adultos, los concentrados FVIII y FIX EHL demostraron un perfil de seguridad aceptable. No se reportan asociado con trombosis o eventos vasculares. Algunos de estos productos provocaron inhibidores en pacientes previamente tratados y no hay información en pacientes no tratados. Según datos no publicados en población pediátrica no sería superior a lo observado en productos SHL⁽²¹⁻²³⁾.

La importancia de la farmacocinética en el desarrollo y uso clínico de estos productos es determinante, ya que a partir de ese análisis se podrán determinar los intervalos de infusión, acompañado de la evaluación clínica de los sangrados.

Con el uso de concentrados EHL se reduce la frecuencia de inyección 2 a 4 por semana a 1-3 por semana en pacientes con hemofilia A y de 1 a 2 por semana a 1 infusión cada 10-14 días en pacientes con hemofilia B. En los trabajos, esta reducción de aplicaciones se relaciona con una mejora en la calidad de vida y menor ausencia laboral y escolar.

Los pacientes pueden beneficiarse con los productos EHL de dos maneras: aumentando el intervalo de infusiones y así mejorar la adherencia y evitar sangrados por interrupciones u "olvido de dosis". Otros pacientes con fenotipo hemorrágico manteniendo regímenes con intervalos menores podrán alcanzar Niveles "valle" (*c trough*) > 3-5 % de FVIII. FIX y mayor protección frente al sangrado.

En una publicación con rFVIIIIFc se muestra una buena correlación entre el uso de este FVIII-EHL y mejor evolución musculoesquelética de los pacientes⁽²⁷⁾. A pesar de las ventajas observadas, los concentrados EHL han sido aprobados en varios países desarrollados, pero no se ha extendido su uso de la manera que se esperaba.

Múltiples son las razones: continúa siendo una medicación por vía endovenosa y las ventajas no son tan notables como para justificar un cambio de tratamiento que es más costoso. Esto es real principalmente para FVIII, no así para pacientes con hemofilia B en que la mejoría es notable.

Finalmente, los concentrados EHL no mejoraron en cuanto al desarrollo de inhibidores y en particular para las formas pegiladas en pediatría, aunque no hay evidencia en el plazo corto respecto a acumulación de PEG, queda la preocupación en la adminis-

tración crónica⁽²⁸⁾.

La eficacia de estos tratamientos es evidenciada por una mayor tasa de sangrado "cero" con los concentrados EHL. Es del 27% al 50% en el producto FVIII y 35%-70% en el producto FIX. También demostraron marcada eficacia en cirugías.

Los concentrados FVIII EHL muestran una discreta ventaja con un aumento de vida media de 1.3 a 1.6 veces respecto a FVIII-SHL.

Diferente es la situación para los concentrados FIX EHL, ya que se consiguió una extensión de su vida media cuatro a cinco veces en comparación con productos SHL^(18-22,24).

Nuevas terapias (no concentrados)

La búsqueda de tratamientos que superen las limitaciones de los utilizados hasta ahora ha estado dirigida a productos con mayor vida media, menor inmunogenicidad, administración subcutánea, eficaz en pacientes con o sin inhibidor, segura y costo accesible.

Los nuevos tratamientos están basados en FVIII miméticos que corrigen el defecto hemostático en el caso de FVIII y no es reconocido por inhibidores como es el caso del anticuerpo biespecífico emicizumab.

Otras alternativas están relacionadas con restablecer el balance de la hemostasia: el RNA de interferencia (iRNA) (fitusiran) que disminuye la síntesis de antitrombina III (ATIII) y un anticuerpo monoclonal que neutraliza el efecto anticoagulante de TFPI (concizumab)

La terapia génica está limitada por ahora a pacientes adultos y que no tengan enfermedad hepática ni anticuerpos contra los vectores. Su uso en pacientes con inhibidores es un tema de discusión⁽²⁹⁻³⁰⁾.

Emicizumab

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico que imita el FVIII a través de sus 2 Fab uniéndose a FIXa con uno de ellos y el otro Fab al FX y de esa manera pasa a FXa restableciendo la hemostasia. En los estudios clínicos ha demostrado disminuir sangrados en pacientes con y sin inhibidores⁽³¹⁻³³⁾.

Oldenburg y colaboradores publicaron los resultados en pacientes con inhibidores >12 años. Emicizumab en profilaxis de una dosis semanal subcutánea logró un 87% menos sangrados que tratamiento previo a demanda con drogas circunvalantes y 79%

comparado con profilaxis previa con drogas circunvalantes, con sangrado cero en 63% de los pacientes que recibieron profilaxis con emicizumab. Estos estudios han sido reproducidos en pacientes pediátricos en estudio Haven 2⁽³⁴⁾.

Los eventos adversos más frecuentes fueron reacción en el sitio de inyección (15%). Cuatro pacientes presentaron microangiopatía trombótica y trombosis. Se informaron en 2 participantes cada uno y se asoció en uno de ellos al uso de aPCC a dosis mayor de 100 UI/kg e intervalo menor de 24 hs.

A partir de la publicación se establecieron las recomendaciones para el tratamiento de eventos hemorrágicos durante profilaxis con emicizumab con dosis más bajas de aPCC y rFVII⁽³⁵⁾.

En el estudio Haven III, Mahlangu y colaboradores estudiaron pacientes hemofílicos sin inhibidor mayores de 12 años con dos esquemas de emicizumab, 1,5 mg por semana o 3 mg cada 2 semanas subcutáneo, con una tasa anual de sangrado (ABR) de 1,5 y 1,3 respectivamente, logrando una disminución de 97% respecto a tratamiento a demanda previo (ABR 38,2). La comparación intraindividual en los pacientes con profilaxis con FVIII que pasaron a emicizumab 1.5 mg por semana tuvo una reducción del 68% (ABR 4.8 vs 1.5)⁽³⁶⁾.

No hubo desarrollo de inhibidores ni eventos trombóticos.

Fitusiran

La ATIII, inhibidor fisiológico de la coagulación, de síntesis hepática, es un inhibidor potente de la trombina y FX. La hipótesis fue disminuir la síntesis de ATIII para restablecer un equilibrio de la hemostasia. La ausencia de ATIII es incompatible con la vida, pero en ratones hemofílicos se observó disminución de sangrados⁽³⁷⁾.

La utilización de IRNA fitusiran en fase 1 en 4 voluntarios y 25 participantes con hemofilia demostró una disminución dosis-dependiente⁽³⁸⁾.

Con una dosis subcutánea de 80 mg/mes, hubo un 70% a 89% de reducción en ATIII.

Se observó aumento en generación de trombina. Un estudio de extensión fase 2 en pacientes con hemofilia A y B, con y sin inhibidores ha demostrado ABR de 1 en todos los pacientes y disminución de sangrado en 48% respecto al grupo de observación.

En septiembre de 2017 el estudio fase 2 se cerró temporalmente debido a una reacción adversa severa mortal.

Un paciente del estudio con hemofilia A desarrolló dolor coxofemoral y se trató el sangrado con FVI-II a dosis habituales. Luego desarrolló cefalea y se aumentó dosis de FVIII por TAC de cerebro con sospecha de sangrado. El paciente falleció y se confirmó trombosis de seno venoso.

El estudio fue abierto meses más tarde con la recomendación del uso de dosis menores de FVIII ante eventos de sangrado.

La administración subcutánea mensual y utilidad para hemofilia A y B, con y sin inhibidores la hacen muy atractiva⁽³⁹⁾.

Inhibidores de TFPI

La inhibición de la vía extrínseca a través de la neutralización del TFPI es otro camino de balancear la hemostasia. El TFPI tiene los dominios Kunitz y a través de ellos inhibe el complejo protrombinasa, FVIIa (K1), FXa (K2) y proteína S (K3).

Concizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con alta afinidad contra el dominio Kunitz-2 y mejora la generación de trombina. Puede usarse por vía subcutánea como profilaxis en pacientes con hemofilia A y B, con y sin inhibidor, y administrado semanalmente o mensualmente.

El estudio fase 2 con concizumab en curso no ha mostrado eventos trombóticos.

Hay otras compañías farmacéuticas con otros inhibidores de TFPI con estudios en curso⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Terapia génica

El objetivo de la terapia génica es lograr la cura de la hemofilia mediante el remplazo del gen deficiente en el paciente y conseguir una producción de FVIII o FIX en valores hemostáticos sostenidos.

Luego de la clonación de los genes *FVIII* y *FIX*, los esfuerzos se dirigieron a la búsqueda de vectores virales que resultaran útiles para ese fin.

La incorporación del gen puede ser de forma integrada o como episoma. En el primer caso deberían buscarse células blanco como las hematopoyéticas y hepatocitos o células musculares para la forma no integrada⁽⁴³⁾.

Los vectores virales más utilizados son los virus adenoasociados (AAV) que no son patógenos en humanos y con capacidad de incorporarse por su tropismo hacia células hepáticas.

Los primeros estudios realizados con transducción de FIX mostraron la respuesta inmune ante la cápsi-

de viral y un aumento de transaminasas que responde al uso de corticoides y está en relación directa a la dosis del vector⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

Los primeros estudios de terapia génica para hemofilia B se iniciaron en 1999 liderados por Dres. High, Kay y Avigen.

Años más tarde mostraron en pocos pacientes expresión de niveles de FIX entre 2-6% sostenido en el tiempo con gen *FIX* nativo⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

En 2017 se publican los resultados del estudio SPK-9001 que utiliza el gen *FIX* Padua con mayor producción de FIX y que permite menor dosis de vector, evitando hepatotoxicidad.

Logró niveles de FIX estables entre 14-81% (promedio 33%) con un seguimiento de 27-78 semanas. Los resultados en cuanto a la disminución de sangrados y requerimiento de concentrados fue extraordinariamente significativa⁽⁵⁰⁾.

Otros estudios con gen *FIX* Padua están en curso. Estudios con gen *FIX* nativo han logrado valores de FIX <10%⁽⁵¹⁾.

El mayor tamaño del gen *FVIII* retrasó el desarrollo de esta terapia en hemofilia A. Biomarin publica en 2018 los primeros resultados en 10 pacientes con vector AAV y niveles de FVIII entre 50 y 250% con beneficios clínicos sorprendentes. Los pacientes tuvieron transaminitis adecuadamente tratada con corticoides⁽⁵²⁾.

Debido a que la transfección sería no integrada en un hepatocito adulto, su uso en pediatría no está determinado, debido a la potencial disminución del efecto con el crecimiento y desarrollo hepático futuro.

Además de su uso en niños, quedan muchos puntos por considerar en este tratamiento. Consideraciones de seguridad por la manipulación de genes, la posibilidad de afectar células germinales y comprometer descendencia. También la eliminación en fluidos corporales, es observado con atención en los trabajos clínicos.

VWF recombinante

Los trastornos relacionados con el factor von Willebrand (FVW) abarcan las formas adquirida y congénita.

La enfermedad de von Willebrand (EVW) es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente.

Para los diferentes tipos de EVW, desmopresina y concentrados de origen plasmático (pdFVW) son desde hace mucho tiempo el tratamiento de elección

para la prevención y tratamiento de sangrados⁽⁵³⁾.

La complejidad en la síntesis de FVW, en parte explicada por el gran tamaño del gen *FVW*, retrasaron hasta 2015 la disponibilidad de factor von Willebrand recombinante (rFVW).

Las ventajas del rFVW serían la seguridad respecto a potencial transmisión de enfermedades por pdFVW, evitar valores suprafisiológicos de FVIII con riesgo trombótico y un mejor manejo de los sangrados.

El estudio fase 1 con rFVW en 32 pacientes adultos mostró mayor vida media que pdVW (16.3 vs 14.4 hs). Se observó un aumento de FVIII endógeno a las 6 hs de infusión. No se observaron fenómenos trombóticos y el 96% de los sangrados resolvió con una sola infusión⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

El rFVW no sería útil en casos de necesidad urgente de corregir la hemostasia por falta de FVIII. Su utilidad en otras situaciones como EVW 2N está siendo estudiada⁽⁵⁷⁾.

Conclusiones

Los avances extraordinarios en el tratamiento de la hemofilia y EVW incluyen diferentes formas de corregir defectos cuya consecuencia clínica es el sangrado.

Un conocimiento preciso de la fisiología de la hemostasia ha permitido intentar modificar el fenotipo de los pacientes y, por lo tanto, un cambio en su calidad de vida.

Es altamente probable que en el futuro los pacientes requieran más de un producto según sus necesidades. El manejo asociado de medicaciones con diferentes perfiles de seguridad y eficacia demandará un conocimiento detallado por parte de los profesionales en el tratamiento de estas enfermedades.

La educación de los Centros de Tratamiento de Hemofilia (CTH), que comprenda todos sus integrantes y los pacientes, será una medida indispensable a tomar en un corto plazo.

El acceso de la mayoría de los pacientes a todos los tratamientos debe ser una preocupación permanente de todos los actores involucrados, considerando el costo de las nuevas terapias⁽⁵⁷⁾.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara haber recibido honorarios por parte de Octopharma, Novonordisk, CSL Behring, Bayer y Roche en concepto de asesorías, conferencias, actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Lee CA, Berntorp E & Hoots K. Textbook of Hemophilia. 2nd edn (Wiley-Blackwell, 2010).
2. Coppola A, Tagliaferri A, Di Capua M, Franchini M. Prophylaxis in children with hemophilia: evidence-based achievements, old and new challenges. *Semin Thromb Hemos*. 2012;38(1):79-94.
3. Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(5):571-576.
4. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion*. 1999;39(11-12):1160-1168.
5. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992;232:25-32.
6. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost*. 2013;11(6):1119-27.
7. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-44.
8. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in hemophilia. *Haemophilia*. 2001;7:392-396.
9. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev*. 2013; 27: 179-84.
10. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009;7:413-420.
11. Collins PW, Bjorkman S, Fischer K et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost*. 2010;8:269-275.
12. Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *Am J Hematol*. 2015;90(5):400-5.
13. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl6):15-22.
14. Astermark J, Altisent y col. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia*. 2010;16,747-766.
15. Astermark J, Donfield SM y col. E. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA 10 - NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007;109, 546-551.
16. Peyvandi F, Mannucci P y col. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *New England Journal of Medicine*. 2016;374,2054-2064.
17. Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood*. 2016;128(16):2007-2016.
18. Pabinger-Fasching I. The story of a unique molecule in hemophilia A: recombinant single-chain factor VIII. *Thromb Res*. 2016;141 (suppl 3):S2-S4.
19. Zollner S, Raquet E, Claar P et al. Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-SingleChain, a novel recombinant singlechain factor VIII. *Thromb Res*. 2014;134(1):125-131.
20. Liesner et al Immunogenicity, efficacy and safety of Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in previously untreated patients with severe haemophilia A—Interim results from the NuProtect Study. *Haemophilia*. 2018;24:211-220.
21. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123:317-325.
22. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126:1078-1085.
23. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half - life factor VIII. *J Thromb Haemost*. 2017;15:411-419.
24. Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant

- FVIII: efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2017;117:252-261.
25. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T et al. Long acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood.* 2016;127:1761-1769.
 26. Young G, Mahlangu JN. Extended half-life clotting factor concentrates: results from published clinical trials. *Haemophilia.* 2016;22(Suppl 5):25-30.
 27. Oldenburg J, Kulkarni R, Srivastava A et al. Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia.* 2018;24:77-84.
 28. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/ IX concentrates. *J Clin Med.* 2017, April 6 (4): E39.
 29. Monahan PE. Emerging genetic and pharmacologic therapies for controlling hemostasis: beyond recombinant clotting factors. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:33-40.
 30. Ragni MV. Novel alternate hemostatic agents for patients with inhibitors: beyond bypass therapy. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017:605-609.
 31. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, Okuyama-Nishida Y, Moriyama C, Wakabayashi T, Tanaka E, Muto A, Kojima T, Kitazawa T, Yoshihashi K, Harada A, Funaki M, Haraya K, Tachibana T, Suzuki S, Esaki K, Nabuchi Y, Hattori K. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS One.* 2013; 8:e57479.
 32. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S, Shima M. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VI-II-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood.* 2016;127:1633-1641.
 33. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, Sampei Z, Kuramochi T, Sakamoto A, Haraya K, Adachi K, Kawabe Y, Nogami K, Shima M, Hattori K. Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A. *Blood.* 2014;124:3165-3171.
 34. Oldenburg J et al. Efficacy and safety of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:809-818.
 35. Collins W, Liesner R, Makris M, Talks K, Chowdary P, Chalmers E, Hall G, Ridell A, Percy C, Hay C, Hart D, Collins et al. Haemophilia. 2018;24:344-347.
 36. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso M, Schmitt C, Jimenez Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan M, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse Jarres R. Efficacy and safety of emicizumab prophylaxis in patients with hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379:811-22.
 37. Ishiguro, K et al. Complete antithrombin deficiency in mice results in embryonic lethality. *J Clin Invest.* 106,873-878 (2000).
 38. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:819-828.
 39. Pasi KJ, Georgiev P, Mant T et al. Fitusiran, an investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia: interim results from a phase 2 extension study in patients with hemophilia A or B with and without inhibitors. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(suppl 1).
 40. Chowdary P et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13,743-754.
 41. Waters EK, Sigh J, Friedrich U, Hilden I, Sorensen BB. Concizumab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, induces increased thrombin generation in plasma from haemophilia patients and healthy subjects measured by the thrombin generation assay. *Haemophilia.* 2017;23:769-776.
 42. Yegneswaran S et al. BAY 1093884 binds to the kunitz 1 and 2 domain interface of tissue factor pathway inhibitor and inhibits its function [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1 (Suppl. 1), PB 892.
 43. Hough C, Lillicrap D. Gene therapy for hemophilia: an imperative to succeed. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1195-1205.
 44. Manno CS, Chew AJ, Hutchison S et al. AAV-mediated factor IX gene transfer to skeletal muscle in patients with severe hemophilia B. *Blood.* 2003;101:2963-2972.
 45. Manno CS, Pierce GF, Arruda VR et al. Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med.* 2006;12:342-347.
 46. Mingozzi F, Maus MV, Hui DJ et al. CD8(+) T-cell responses to adeno-associated virus capsid in humans. *Nat Med.* 2007;13:419-422.

47. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2011;365:2357-2365.
48. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2014;371:1994-2004.
49. George LA, Sullivan SK, Giermasz A et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med.* 2017;377:2215-2227.
50. Miesbach W, Meijer K, Coppens M et al. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood.* 2018;131:1022-1031.
51. Rangarajan S, Walsh L, Lester W et al. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. *N Engl J Med.* 2017;377:2519-2530.
52. Favaloro EJ. Von Willebrand disease: local diagnosis and management of a globally distributed bleeding disorder. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37: 425-6.
53. Mannucci PM, Kempton C, Millar C et al. rVWF Ad Hoc Study Group Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. *Blood.* 2013; 122: 648-57.
54. Gill JC, Castaman G, Windyga J et al. Hemostatic efficacy, safety and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood.* 2013; 126: 2038-46.
55. Franchini M, Mannucci PM. Von Willebrand factor (Vonvendi®): the first recombinant product licensed for the treatment of von Willebrand disease. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(9):825-830
56. Favaloro EJ. Towards personalized therapy for von Willebrand disease: a future role for recombinant products. *Blood Transfus.* 2016;14(2):262-276.
57. Skinner MW. WFH: closing the global gap-achieving optimal care. *Haemophilia.* 2012;18(Suppl 4):1-12.