REVISIÓN RÁPIDA

Probabilidad desarrollo de inhibidores con Factor VIII en pacientes con Hemofilia A

Elaborado: Catalina Orozco González – Analista Gestión del Conocimiento

Revisado: Natalia Duque Zapata – Coordinadora Gestión del Conocimiento

Introducción

La complicación más temida y con mayor impacto clínico del reemplazo de factor deficiente en hemofilia es el desarrollo de "inhibidores", que son aloanticuerpos IgG contra el factor de coagulación VIII (FVIII) o el factor IX (FIX) exógenos que neutralizan la función de los concentrados de factor de coagulación (CFC). Los inhibidores producen un aumento de la probabilidad de morbilidad debido a hemorragias incontrolables; se encuentran con más frecuencia en pacientes con enfermedad grave que en hemofilia moderada o leve, y más comúnmente en pacientes con hemofilia A que hemofilia B. Los inhibidores del FVIII ocurren en aproximadamente 1/3 de las personas con hemofilia A grave, generalmente dentro de las primeras 20 exposiciones al FVIII exógeno al principio de los primeros 2 a 3 años de vida, cuando el acceso venoso es complejo (1–3).

Los inhibidores se desarrollan con una incidencia acumulada de aproximadamente el 30% entre los pacientes con hemofilia A no tratados previamente, de los cuales el 79% ocurre dentro de las primeras 20 exposiciones y el 21% restante, dentro de las primeras 75 exposiciones. Una exposición se define como cualquier período de 24 horas en el que se administra un producto que contiene FVIII o FIX. Controlar las hemorragias es un desafío mayor en pacientes con inhibidores, la presencia de ellos se asocia con una mayor carga de enfermedad, un mayor riesgo de complicaciones musculoesqueléticas, dolor, limitaciones físicas y desafíos para el tratamiento, todo lo cual puede afectar el funcionamiento físico, la capacidad para realizar actividades físicas y la calidad de vida del paciente; además, la respuesta inmune a los

©Unidad Gestión del Conocimiento – noviembre2020

productos de FVIII y FIX no se comprende bien y, en ausencia de evidencia, quedan brechas en la evolución y manejo a veces ambigua y contradictoria (3,4).

La definición de inhibidor positivo es un título Bethesda de > 0,6 unidades Bethesda (UB) para FVIII y ≥ 0,3 UB para FIX. Los inhibidores de baja respuesta (<5,0 UB) tienden a ser transitorios (inhibidor positivo que cae por debajo del umbral de definición dentro de los 6 meses de la documentación inicial sin ningún cambio en el régimen de tratamiento y a pesar de la exposición antigénica con CFC). La sospecha de inhibidor debe confirmarse mediante pruebas de laboratorio repetidas, que documenten una recuperación deficiente del factor y/o una vida media más corta (t ½) de menos de 6 horas en la hemofilia A (en el caso de CFC de FVIII de vida media estándar 6) y 9 horas en hemofilia B (en el caso de CFC FIX de vida media estándar). Los inhibidores de alta respuesta (≥5,0 UB) tienden a ser persistentes y pueden disminuir o volverse indetectables después de un largo período sin exposición a CFC; sin embargo, aumentan de 3 a 5 días después de la nueva provocación con CFC (respuesta anamnésica). Las tasas de inhibidor varían según el estudio y pueden subestimarse en estudios en los que no todos los sujetos son pacientes no tratados previamente y en los que el seguimiento es incompleto (3,4).

La incidencia de inhibidores en pacientes con hemofilia A leve y moderada es 5% - 10%, menor que en aquellos con hemofilia severa. Estos inhibidores suelen aparecer a una edad avanzada y, a menudo, después de una exposición intensiva al FVIII, por ejemplo, para cirugía o hemorragias graves. En la mayoría de los casos, estos son inhibidores de baja respuesta; los inhibidores de alta respuesta son menos frecuentes en estos pacientes. La mayoría de los casos de inhibidores de hemofilia A leve y moderada son causados por mutaciones sin sentido, que en general se asocian con una tasa baja de desarrollo de inhibidores, aunque hay algunas excepciones (3,4).

Es fundamental detectar los inhibidores a tiempo para garantizar un tratamiento adecuado. Al menos la mitad de los casos de inhibidores se detectan mediante la detección sistemática de inhibidores después de las exposiciones iniciales a los

CFC, mientras que el resto se detecta después de que hay una respuesta clínica deficiente a la terapia de reemplazo de CFC (es decir, cuando la recuperación del factor y/o la vida media no son lo esperado en el tratamiento del pacientes) en los episodios de sangrado (3,4).

Factores de riesgo para la formación de inhibidores en la hemofilia A

- Severidad de la hemofilia
- Antecedente familiar de inhibidores
- Ascendencia africana negra, ascendencia hispana
- Variantes genéticas como el tipo de mutación y genes reguladores inmunitarios polimórficos
- Exposición a factores de alta intensidad (p. Ej., Terapia intensiva de reemplazo de CFC para hemorragia temprana grave, hemorragia del sistema nervioso central, cirugía o traumatismo).
- El tipo de producto (es decir, CFC de FVIII derivados de plasma con o sin factor von Willebrand o CFC de FVIII recombinante) puede contribuir al riesgo de inhibidores en pacientes con hemofilia A; sin embargo, esto no se comprende bien y sigue siendo controvertido (3,4).

Los niños y adultos con inhibidores persistentes del FVIII suelen tener tasas más altas de hospitalización, mayores costos de tratamiento y tasas de mortalidad más altas que aquellos sin inhibidores. El desarrollo de nuevas terapias de reemplazo sin factor podría reducir esta carga en el futuro. A pesar de la disponibilidad de terapias de reemplazo sin factor para los pacientes con hemofilia que desarrollan inhibidores, existe consenso de que los pacientes con inhibidores deben someterse a un ensayo de Inmunotolerancia (ITI), cuando sea posible, para erradicar el inhibidor. La erradicación de inhibidores mediante ITI tiene éxito en el 70% -80% de los pacientes con hemofilia A grave y puede ser menos favorable en pacientes con hemofilia A moderada a leve (3,4).

La elección del producto de tratamiento debe basarse en el título de inhibidor, la respuesta clínica al producto, el lugar y la naturaleza de la hemorragia y la disponibilidad del producto por país. Para los pacientes con hemofilia, la Federación Mundial de Hemofilia (WFH, siglas en inglés) en sus guías de manejo no refiere preferencia por concentrados de factor de coagulación recombinantes sobre derivados de plasma. La elección entre estas clases de productos debe realizarse de acuerdo con los criterios locales, incluida la disponibilidad, el costo y las preferencias del paciente. La selección de productos debe evaluar los requisitos clave, incluida la seguridad y calidad del producto, la pureza, la inactivación viral y la eficacia (3,4).

Tratamiento con Factor VIII

- **Kovaltry® (octocog alfa, Bayer):**

Es un FVIII humano recombinante de longitud completa, sin modificar, que tiene la misma secuencia de aminoácidos del FVIII que el rFVIII formulado con sacarosa (rFVIII-FS; Kogenate® FS; Bayer) y se fabrica utilizando técnicas innovadoras. Las principales razones para el desarrollo de un nuevo proceso de fabricación de rFVIII fueron eliminar las materias primas de origen humano y animal de los procesos de fabricación, optimizar el proceso de producción reduciendo el número de pasos de fabricación, aumentar aún más la seguridad ante patógenos y desarrollar una nueva plataforma de fabricación utilizando la última tecnología (2,5–8). Los productos de FVIII con perfiles farmacocinéticos mejorados pueden brindar protección adicional contra el sangrado al aumentar los niveles mínimos de FVIII y pueden permitir infusiones menos frecuentes en algunos pacientes con hemofilia A grave (6)

El estudio aleatorizado abierto de las propiedades farmacocinéticas de Kovaltry® en pacientes con hemofilia A severa realizado por Shah et al, demostró propiedades mejoradas de este en comparación con Advate® después de dosis únicas, encontrando que el tiempo de vida media fue un 24% vs 16% más largo para Kovaltry® en comparación con Advate® utilizando los ensayos de una etapa y

cromogénicos, respectivamente; que se observó como hallazgo consistente en 16/18 pacientes de Kovaltry® vs Advate® (6)

En todos los estudios LEOPOLD completados, Kovaltry® demostró ser eficaz, ya sea para la profilaxis, el tratamiento a demanda o la hemostasia perioperatoria. La dosis profiláctica eficaz, definida como lograr una tasa anualizada de sangrados baja, fue de 20 a 40 UI / kg, administrada dos o tres veces por semana. La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue <7% en todos los estudios LEOPOLD, y ningún paciente tratado previamente desarrolló inhibidores durante los estudios primarios completados (9).

- **Advate® (octocog alfa libre de plasma/albúmina, Shire):**

En 2003, se introdujo una formulación sin plasma / sin albúmina de octocog alfa que contenía sacarosa como el primer rFVIII de tercera generación que se originó a partir de su precursor Recombinate®. El sistema recombinante adaptado utilizado en la producción de la molécula de rFVIII incluye un medio de cultivo libre de aditivos derivados de humanos o animales. La línea celular CHO que coexpresa FL-FVIII y vWF no ha sufrido más manipulaciones genéticas, y las secuencias de ADNc que codifican las proteínas recombinantes son idénticas a las utilizadas para obtener Recombinate® beta. El procesamiento incluye un paso S/D, una inactivación viral que preserva la integridad estructural y funcional de la molécula rFVIII pero inactiva los agentes infecciosos envueltos en lípidos (15).

Advate® se ha evaluado en 11 ensayos clínicos en pacientes tratados previamente y en un ensayo en pacientes no tratados previamente con hemofilia A de grave a moderada (FVIII ≤ 2% de lo normal). Los cinco ensayos clínicos completados han demostrado la seguridad y eficacia de Advate® en pacientes tratados previamente adultos y pediátricos, tanto para regímenes de tratamiento profilácticos como a demanda y para cobertura hemostática perioperatoria. En un ensayo clínico en el que se inscribieron 55 pacientes no tratados previamente (definido como haber tenido hasta tres exposiciones a un producto de FVIII en el momento de la

inscripción), 16 (29,1%) pacientes que recibieron Advate® desarrollaron inhibidores: siete (12,7%) tenían títulos altos (> 5 UB) y nueve (16,3%) tenían títulos bajos. Los inhibidores se detectaron en una mediana de 13 DE (mínimo-máximo: 6 a 26 DE) (9).

- **NovoEight® (turotocog alfa, Novo Nordisk):**

Se produce a partir de líneas celulares CHO sin el uso de plasma humano o animal, incluye dos cadenas de aminoácidos, una pesada y una ligera, unidas por enlaces no covalentes. Esta glicoproteína activada tiene la misma estructura molecular que el FVIII humano y está sujeta a cambios postraduccionales que son similares a los de la molécula derivada del plasma. El sitio de sulfatación de Tyr1680 (longitud nativa total), importante para la unión de factor de Von Willebrand, está completamente sulfatado en la molécula turoctocog alfa. La alta afinidad con el factor de Von Willebrand ayuda a reducir el aclaramiento renal del producto y prolonga su vida media (9).

Todos los pacientes de los estudios GUARDIAN 1 y 3 o de los ensayos de fase 1 de farmacocinética fueron elegibles para participar en el estudio de extensión, GUARDIAN 2, que evaluó la eficacia y seguridad de turoctocog alfa en la profilaxis o el tratamiento a demanda en pacientes tratados previamente de todas las edades. El criterio principal de valoración de seguridad fue la frecuencia de desarrollo de inhibidores de FVIII. Los puntos finales de eficacia incluyeron tasa anualizada de sangrados durante la profilaxis, respuesta hemostática en el tratamiento de hemorragias y el número de inyecciones necesarias para tratar hemorragias. Los resultados mostraron que el uso prolongado de turoctocog alfa es eficaz y seguro para prevenir y tratar hemorragias, se tolera bien y no se asocia con problemas de seguridad inesperados o desarrollo de inhibidores del FVIII en el tratamiento de pacientes de todas las edades (9).

Comparación moléculas

A continuación, se comparan los principales **pasos de fabricación** de Kovaltry®, Advate® y NovoEight® (Tabla 1) y la eficacia, seguridad y tolerancia de Kovaltry®, Advate® y NovoEight® y su uso en pacientes con hemofilia A severa (tabla 2).

Tabla 1. Comparación de los principales pasos de fabricación de Kovaltry®, Advate® y NovoEight®

	Kovaltry®	Advate®	Novoeigth®
Célula huésped	Riñón hámster bebe	Ovario hámster chino	Ovario hámster chino
Molécula FVIII	Longitud total	Longitud total	Dominio B truncado
Aditivos de origen humano o animal en el cultivo, purificación y procesos de formulación.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Purificación	Cromatografía de inmunoafinidad de captura rápida por adsorbente de membrana con anticuerpo monoclonal Afinidad del quelato metálico Cromatografía de intercambio de iones Absorbedor de membrana Ultrafiltración	Serie de pasos de cromatografía Cromatografía de inmunoafinidad con anticuerpo monoclonal	Cromatografía de intercambio de iones Cromatografía de inmunoafinidad con anticuerpo monoclonal Filtración en gel
Nanofiltración	20 nm	Ninguna	20 nm
Inactivación viral	Detergente	Solvente/ Detergente	Detergente

A continuación, se comparan la eficacia, seguridad y tolerancia de Kovaltry®, Advate® y NovoEight® y su uso en pacientes con hemofilia A severa (tabla 2).

Tabla 2. Comparación de ensayos clínicos clave en pacientes tratados con rFVIII

	Kovaltry®	Advate®	Novoeigth®
Estudio Adolescentes/ adultos	LEOPOLD II	Valentino et al	Guardian 1
Duración	12 meses	18 meses	~6 meses
Criterios Inclusión	Edad 12-65 años Hemofilia A severa ≥ 150 días exposición No profilaxis por más de 6 meses consecutivos previos en los últimos 5 años Sin Inhibidores	Edad 8-64 años Hemofilia A severa† Tratamiento a demanda por > 12 meses Sin inhibidores	Edad 12-65 años Hemofilia A severa ≥ 150 días exposición Sin Inhibidores
Dosis profilaxis	20, 25, 30 UI/Kg 2 veces por semana 30,35, 40 UI/Kg 3 veces por semana	20-40 UI kg-1 día por medio (estándar) 20-80 UI kg-1 cada tercer día (FARMACOCINÉTICA personalizado)	20-40 UI kg-1 día por medio 20-50 UI kg-1 3 veces por semana
Número de pacientes	80 (Intención de tratar)	80 (Intención de tratar)	150
Tasa de hemorragia anualizada para profilaxis, mediana (Q1; Q3)	2.0 (0;7.0) toda profilaxis, 4.0 (0;8.0) 2 veces por semana, 2.0 (0;4.9), 3 veces por semana	1.1 (IQR 4.9)	3.7 (IQR (8.7)
Cero hemorragias por año (% del grupo de profilaxis)	27%	33%	30%
Eventos adversos relacionados con el tratamiento	3 eventos adversos relacionados con el tratamiento, ninguno severo, NO inhibidores	19 eventos adversos relacionados con el tratamiento, 1 severo (sin confirmar bajo título inhibidores), NO inhibidores confirmados	4 eventos adversos relacionados con el tratamiento severos, NO inhibidores
Estudio Niños / Adolescentes	LEOPOLD Kids	Joint Outcome Study	Guardian 3
Duración	≥ 50 (6-8 meses)	Hasta que los pacientes alcanzaron 6 años	4.5 meses
Criterios Inclusión	Edad ≤ 12 años Hemofilia A severa ≥50 Días exposición No inhibidores	Edad < 6 años Hemofilia A moderada a severa (FVIII:C ≤ 2%) ≥ 50 Días exposición No inhibidores	Edad ≤ 11 años Hemofilia A severa ≥50 Días exposición

Dosis profilaxis	25-50 UI/Kg-1 ≥ 2 veces por semana	25-50 UI/Kg -1 3-4 veces por semana (profilaxis estándar). La dosis y frecuencia puede modificarse según necesidad (profilaxis modificada)	25-50 UI/Kg-1 día pro medio; 25-60 UI/Kg-1 3 veces por semana
Número de pacientes	51	53	65
Tasa de hemorragia anualizada para profilaxis, mediana (Q1; Q3)	1.9 (0;6.0)	4.0 (rango 0-27.1) con profilaxis estándar, 4.4 (rango 0-37.7) con profilaxis modificada	3.0 (IQR 8.5)
Cero hemorragias por año (% del grupo de profilaxis)	45%	15%	35%
Eventos adversos relacionados con el tratamiento	1 evento averso relacionado, ninguno severo, NO inhibidores	6 eventos adversos relacionados con el tratamiento, ninguno severo, NO inhibidores	2 eventos adversos relacionados con el tratamiento, ninguno severo, NO inhibidores

† Se podría inscribir un máximo del 10% de los pacientes con FVIII: C del 1% al 2% si mostraban gravedad ≥ 150 días de exposición

En niños, adolescentes y adultos tratados previamente, no se ha observado un mayor riesgo de desarrollo de nuevos inhibidores en aquellos que reciben productos de FVIII / FIX de vida media extendida; todos los ensayos clínicos en pacientes tratados previamente (PTP) han demostrado que no hay desarrollo de inhibidores o tasas de incidencia muy bajas que se encuentran dentro de los límites de lo esperado (3,4)

Los productos de vida media extendida se han administrado a pacientes no tratados previamente como parte de estudios clínicos o fuera de ellos; aunque se ha informado sobre el desarrollo de inhibidores en ninguno de los dos entornos, no se han observado diferencias sustanciales en los niveles de desarrollo de inhibidores con factores de vida media extendida vs fatores de vida media estándar, sin embargo, aún no se ha publicado ningún ensayo completo en paciente no tratados previamente (3,4).

Cambiar el producto de FVIII recombinante a concentrado de FVIII/VWF derivado de plasma puede ser útil para erradicar los inhibidores. Los beneficios de la erradicación de inhibidores, incluida una selección más amplia de productos terapéuticos más baratos para prevenir y tratar hemorragias, sugieren que se debe ofrecer al menos un intento de terapia ITI a los pacientes que desarrollan inhibidores. La terapia con ITI es preferible al tratamiento de inhibidores con agentes de derivación del inhibidor del FVIII (como el factor VII activado recombinante (rFVIIa) o el complejo de protrombina activado concentrado (CCPa), que tienen una eficacia hemostática clínica menos predecible tratamiento de hemorragias, cirugía y profilaxis) y son una opción más costosa a largo plazo. Después de una terapia ITI exitosa en la que se realizó un cambio de producto, es posible volver al producto original para el tratamiento profiláctico, si se ha logrado una tolerancia completa y sostenida. Sin embargo, se debe considerar la preferencia del paciente, asumiendo que el sangrado está controlado con la terapia usada en la ITI (10).

Actualmente, no existen guías basadas en evidencia que aconsejen qué pacientes pueden beneficiarse de la profilaxis con concentrados de factor de vida media extendida, sin embargo, se pueden señalar algunas consideraciones generales; la

principal es la necesidad de evaluar a los pacientes individualmente: fenotipo hemorrágico durante el tratamiento con CFC estándar, gravedad de la hemofilia (incluso moderada), resultados farmacocinéticos, nivel de actividad física, acceso venoso, estado articular, estilo de vida, adherencia, comorbilidades que pueden afectar el estado de hemorragia y la preferencia de la terapia deben tenerse en cuenta (11).

Además de estos factores individuales del paciente, otra consideración es la exposición previa al concentrado de factor. Hasta la fecha, la experiencia publicada con productos de factor de vida media extendida se ha derivado de pacientes tratados previamente con un mínimo de 50 días de exposición (DE) a otro concentrado de factor y sin antecedentes de inhibidores. El fundamento de esto es que el mayor riesgo de desarrollo de inhibidores ocurre dentro de los primeros 50 DE; por lo tanto, antes de que los datos estén disponibles para los pacientes no tratados previamente, es razonable evitar cambiar a los pacientes a un producto de factor de vida media extendida, hasta que hayan alcanzado los 50 DE. Sin embargo, no hay evidencia que sugiera que los pacientes en los que se han erradicado los inhibidores mediante ITI no puedan recibir productos factor de vida media extendida, después de que haya transcurrido un período de tiempo adecuado desde la tolerización (11).

Cambiar de producto puede dar lugar a "problemas iniciales" en cuanto a definir la dosis adecuada y el régimen profiláctico para cada paciente; puede haber períodos más largos con concentraciones bajas de factor antes de que se establezca un régimen eficaz, y esto puede conducir a hemorragias intercurrentes. Es importante que los médicos discutan esta posibilidad con los pacientes antes del cambio, para garantizar que las expectativas de los pacientes se manejen de manera adecuada. Algunos pacientes pueden dudar en cambiar a factor de vida media extendida; tanto los pacientes como los padres pueden desconfiar de cambiar un régimen de profilaxis exitoso que utilice un producto de vida media estándar; sin embargo, el miedo a desarrollar un inhibidor también puede influir en su renuencia a cambiar. Las encuestas entre pacientes y médicos mostraron que el 57% y el 20%,

respectivamente, creían que había un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores al cambiar el producto de reemplazo de factor estándar. Estas encuestas proporcionan evidencia de una discrepancia entre el conocimiento del paciente y la experiencia del médico, que muchas veces no están basadas en evidencia (11).

Los estudios no muestran un mayor riesgo de desarrollar inhibidores cuando se cambia de FVIII derivado de plasma a rFVIII, o de un rFVIII a otro (incluido el de longitud completa al dominio B eliminado rFVIII). Sin embargo, los resultados de esta encuesta implican que el miedo al desarrollo de inhibidores puede hacer que los pacientes, y algunos médicos, sean reacios a cambiar de factor estándar a factor de vida media extendida. Estos temores parecen infundados: los indicios del riesgo de desarrollo de inhibidores al cambiar de productos de vida media estándar a factor de vida media extendida, pueden extraerse de ensayos clínicos en pacientes tratados previamente, y estos han informado que no hay desarrollo de inhibidores o hay un riesgo muy bajo de inhibidores (11).

La evidencia disponible en los ensayos clínicos no ha evaluado el cambio de producto en los pacientes con antecedentes de inhibidores previos, por lo que no existen datos de seguridad en esta población. Dos grupos de pacientes son clave aquí: aquellos que lograron una tolerización exitosa y un perfil de farmacocinética normal, y aquellos que lograron niveles indetectables de inhibidores a través de ITI, pero que aún presentan características de farmacocinética alteradas. Para el primer grupo, donde numerosos pacientes ya han tenido uno o más cambios de producto desde la tolerización, el riesgo de recaída del inhibidor puede considerarse muy bajo. Para el último grupo, la pregunta permanece abierta y los pacientes que cambian a un factor de vida media extendida, deben ser monitoreados de cerca para detectar el desarrollo de inhibidores (11).

Conclusiones

- Los concentrados de rFVIII de tercera generación representan una amplia gama de productos de alta calidad que ofrecen eficacia y seguridad en todos

los regímenes terapéuticos. Hoy, con la disponibilidad de rFVIII de vida media extendida, la calidad de vida tanto de los pacientes como de los cuidadores está mejorando. El desarrollo de inhibidores, la complicación más grave de la terapia de reemplazo, parece tener una importancia muy limitada en los pacientes tratados previamente que han cambiado a productos de rFVIII de tercera generación. En estudios clínicos, todos estos concentrados recientemente desarrollados han demostrado eficacia y seguridad; sin embargo, no parecen ser menos inmunogénicos en pacientes no tratados previamente que otros productos rFVIII. A pesar de las mejoras estructurales y funcionales de los nuevos concentrados de rFVIII, la incidencia de inhibidores de títulos altos en los en pacientes no tratados previamente sigue siendo un problema muy significativo y aún sin resolver (9).

- Para los pacientes con hemofilia A que cambian a otro tipo o marca de producto de factor, la WFH no tiene preferencia por la elección del tipo específico de terapia, ya que la evidencia actual indica que el cambio de producto no aumenta el riesgo de desarrollo de inhibidores. La WFH fomenta la elección de productos en función de las ventajas potenciales, como una administración más sencilla, seguridad, eficacia y preferencias personales, además de otros factores económicos de acuerdo al sistema de salud de cada país (3).

Recomendaciones

- La elección de la terapia profiláctica en los pacientes debe ser individualizada de acuerdo a los diferentes factores clínicos y sociales del paciente mencionados previamente.
- La WFH apoya la recopilación de datos prospectivos sobre la formación de inhibidores por producto, particularmente antes y después de cambiar de producto (3).

Referencias Bibliográficas

1. Nogami K, Shima M. New therapies using nonfactor products for patients with hemophilia and inhibitors. Blood. 2019;133(5):399–406.
2. Garger S, Severs J, Regan L. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: manufacturing processes and product characteristics. Haemophilia. 2017;23(2):e67–78.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;1–158.
4. Haemophilia A, Directors C, Authority NB. Guidelines for the management of haemophilia in Australia [Internet]. 2016. Available from: www.ahcdo.org.au
5. Maas Enriquez M, Thrift J, Garger S. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: Human heat shock protein 70 improves the manufacturing process without affecting clinical safety. Protein Expr Purif. 2016;127:111–5.
6. Shah A, Solms A, Garmann D. Improved Pharmacokinetics with BAY 81-8973 Versus Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method: A Randomized Pharmacokinetic Study in Patients with Severe Hemophilia A. Clin Pharmacokinet. 2017;56(9):1045–55.
7. Pocoski J, Li N, Ayyagari R, Church N, Maas Enriquez M, Xiang Q, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy of BAY 81-8973 vs two recombinant factor VIII for the prophylactic treatment of severe hemophilia A. J Blood Med. 2016;7:129–37.
8. Megías-Vericat JE, Bonanad S, Haya S. Cross-sectional comparative study of pharmacokinetics and efficacy between sucrose-formulated recombinant factor VIII (Kogenate®) and BAY 81-8973 (Kovaltry®) in patients with severe or moderate haemophilia A in prophylaxis. Haemophilia. 2019;25(3):e215–8.
9. Schiavoni M, Napolitano M, Giuffrida G. Status of Recombinant Factor VIII Concentrate Treatment for Hemophilia a in Italy: Characteristics and Clinical Benefits. Front Med. 2019;6(December):1–13.
10. Santagostino E, Young G, Escuriola Ettingshausen C. Inhibitors: A Need for Eradication? Acta Haematol. 2019;141(3):151–5.
11. Lambert T, Benson G, Dolan G. Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. Ther Adv Hematol. 2018;9(9):295–308.