

# 重组凝血因子VIII研究进展

马传荣

神州细胞工程有限公司医学部, 北京  
Email: chrma@163com

收稿日期: 2021年8月6日; 录用日期: 2021年9月3日; 发布日期: 2021年9月9日

## 摘要

凝血因子VIII (FVIII)替代疗法极大地改善了血友病A患者的护理。80年代初, 由于使用非病毒灭活血浆生产的凝血因子浓缩物引起的血源性病毒感染, 使得更安全治疗的需求变得至关重要。重组凝血因子VIII (rFVIII)的开发最初是由于需要用浓缩的FVIII治疗血友病A患者而无传播感染风险。最近20年来, rFVIII产品在生产、安全性和止血效果上得到了进一步的提高, 完全从生产过程中去除了动物或人类蛋白, 从而使患者不会暴露于已知的或正在出现的病原体。病毒灭活的血浆衍生凝血因子VIII (PdFVIII)以及重组产品的产生, 彻底改变了患者的治疗方式, 即定期进行FVIII替代治疗, 以防止出血和由此引起的关节损伤, 从而使血友病A患者几乎达到了正常的生活方式和预期寿命。目前血友病A治疗最具有挑战的是FVIII抑制剂并发症的出现以及预防性治疗所需的频繁静脉输注的负担。本文回顾了血友病A治疗的rFVIII产品的主要特征, 尤其是标准半衰期和延长半衰期rFVIII产品的结构特点以及上市前临床研究中的疗效和安全性。

## 关键词

血友病A, 重组凝血因子VIII, 标准半衰期, 延长半衰期

# Advances in Recombinant Coagulation Factor VIII

Chuanrong Ma

Medical Department Sinocelltech, Ltd., Beijing  
Email: chrma@163com

Received: Aug. 6<sup>th</sup>, 2021; accepted: Sep. 3<sup>rd</sup>, 2021; published: Sep. 9<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

The coagulation factor replacement therapy has contributed to the improved care of people with

hemophilia (HA). Following the blood-borne viral infections in early 1980 caused by using non-virally inactivated pooled plasma, the need for safer treatment became crucial to the hemophilia. The development of recombinant factor VIII (rFVIII) was initially driven by the necessity to treat HA patients with FVIII concentrates without the risk of transmitting infectious agents. Over the last two decades, the safety and efficacy of rFVIII have been further improved by completely removing animal or human proteins from the manufacturing process, so that patients would not be exposed to known or emerging pathogens. The availability for replacement therapy of plasma derived factor VIII (PcFVIII) and rFVIII with virus inactivated, has changed the treatment regimen, that is factor VIII replacement therapy, in order to prevent bleeding and resultant joint damage, ultimately allowing patients to maintain a near normal lifestyle. The major challenges of current treatment of HA are the occurrence of FVIII inhibitors and the burden of frequent intravenous infusions required for prophylactic therapy. We reviewed the main characteristics of rFVIII products for treatment of hemophilia A, especially the characteristics of the standard and extended half-life rFVIII products, as well as the efficacy and safety in premarket clinical studies.

## Keywords

Hemophilia A, Recombinant FVIII, Standard Half-Life FVIII, Extended Half-Life FVIII

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 背景

血友病 A(HA)是 X 连锁遗传性出血性疾病, 由 FVIII 基因突变引起。5000 例男性婴儿中有 1 例患病 [1], 属于罕见病, 可导致内源性凝血途径中 FVIII 缺乏。根据血浆 FVIII 活性(FVIII: C), 血友病 A 可分为重型(FVIII: C < 1%)、中型(1%~5%)和轻型(6%~40%) [2]。血友病 A 的临床特征为自发性或创伤性出血发作, 并可进展为关节损害且影响患者生活质量。

## 2. 首研 rFVIII 产品

rFVIII 制剂可分为 3 代。第 1 代 rFVIII 产品为 Kogenate、Recombinate, 在细胞培养基中包含动物源蛋白和人源蛋白, 且在最终制剂中加入人白蛋白作为稳定剂。第 2 代 rFVIII 浓缩物为 Kogenate FS、Helixate FS, 去除了人白蛋白, 并使用了蔗糖作为稳定剂。第 3 代产品为 Advate、ReFacto, 细胞培养过程中使用的人血清白蛋白在最终配方之前已经被去除。

rFVIII 浓缩物也分为全长(Full length, FL)或 B 结构域缺失(B-domain deleted, BDD)浓缩物。rFVIII 表达研究的早期证明, 去除 FVIII 的 B 结构域不会影响 FVIII 的最终凝血效果。这种修饰可显著改善重组过程中细胞的分泌。BBD rFVIII (ReFacto AF/Xyntha)和 FL rFVIII (Advate)的 PK 研究显示具有生物等效性 [3]。传统的 rFVIII 浓缩物在蛋白质序列或制造过程上有所不同, 但具有相似的 PK 和安全性特征。

## 3. 标准半衰期 rFVIII 产品

除以上 rFVIII 产品, 美国食品药品监督管理局(FDA)还批准了另外 4 种具有标准半衰期的第 3 代 rFVIII 浓缩物。这些新产品通过改变细胞系、蛋白质结构和制造技术区别于其他 rFVIII (见表 1)。

2013 年美国 FDA 批准 turoctocog alfa (NovoEight), 它是在中国仓鼠卵巢细胞(CHO)细胞系中生产的

BDDrFVIII, 不添加任何人或动物来源材料。其主要结构包含被截断为 N 末端的 10 个氨基酸和 C 末端的 11 个氨基酸的 B 结构域, 并且显示出类似于 PdFVIII 的硫酸化和糖基化模式。N8 的糖基化, 其主要特征是在 B 结构域中存在四个 N-连接的糖基化和一个 O-连接的糖基化。在成人/青少年患者(Guardian TM1) [4]和儿童(Guardian TM3) [5]中预防和治疗出血性发作的 III 期临床试验验证了 Turoctocog alfa 在经治疗患者(PTP)中的安全性和有效性。Guardian TM2 扩展研究[6]结果显示, N8 对年化出血率(ABR)有良好的长期效果, 未检测到 FVIII 抑制剂。未经治疗患者(Guardian TM4) [7]的 III 期结果显示 43.1%患者产生抑制物, ABR 为 4.26。

2016 年, Octocog alfa (BAY-81-8973, Kovaltry)基于 LEOPOLD I [8]、LEOPOLD II [9]和 Kids 试验[10]获 FDA 批准。该产品为未经修饰的 FLrFVIII, 在 BHK 细胞系中生产, 其氨基酸序列与其前身(Kogenate FS)相同。生产包括在新的细胞库中与热休克蛋白 70 (HSP70)同时表达, 并且在纯化或配制过程中无需在细胞培养物中添加人类或动物来源的材料。这些变化导致 rFVIII 产物的唾液酸化差异, 其特征是分子表面 N 端聚糖的唾液酸高度封端。在与 Kogenate FS 相比的交叉 PK 研究中, Kovaltry 的半衰期延长 10%, 被认为是这种新的唾液酸化谱所致。Kovaltry 在成人和儿童 PTP 预防时有较低的 ABR [9] [10]。Kovaltry 的输注耐受性良好, PTP 中没有抑制剂形成的报道。

Lonoctocog alfa (rFVIII-SingleChain, CSL-627, Afstyla)是唯一具有特定单链设计的 rFVIII, 可提高生产过程中的稳定性, 而且对 VWF 有更强的亲和力。它在 CHO 细胞中生产而无需使用人类或动物衍生的蛋白, 并使用色谱技术纯化。Afstyla 的分子特征设计是由一条单链组成, 其中一条重链和一条轻链通过截短的 B 结构域共价结合, 其他 rFVIII 的两条链通过不稳定金属离子桥连接。VWF 通过降低 FVIII 的降解和清除对 FVIII 起到保护作用, 与 octocog alfa 相比, lonoctocog alfa 与 VWF 结合得更快、更紧密, 决定了其半衰期的轻微延长(14.5 vs 13.3 小时) [11] [12]。包含两项关键研究和一项扩展研究的 AFFINITY 项目证实了 Afstyla 分子的安全性和临床有效性[13]。

最后, simoctocog alfa (human-cl rhFVIII, Nuwiq)是首个在 HEK 细胞系中生产的 BDDrFVIII, 2015 年获 FDA 批准。Simoctocog alfa 可确保人类翻译后修饰模式。其翻译后修饰增加了 VWF 结合亲和力。NuProtect 研究(GENA-05) [14]进行翻译后修饰对免疫原性的影响研究的中期分析结果显示, 抑制剂的发生率较低, 所有抑制物的累积发生率为 20.8%和高滴度抑制物的发生率为 12.8%。I/II 和 III 期临床试验 [15] [16]证明 Simoctocog alfa 在预防和治疗重型 HA 的 PTP 中出血的安全性和有效性。

**Table 1.** Characteristics of the developed recombinant FVIII products

**表 1.** 成熟 rFVIII 制剂特征

品牌名(制造商)	通用名	给药频次	平均 ABR (95%CI 或 SD)	中位 ABR (IQR 或范围)
NovoEight (Novo Nordisk)	Turoctocog alfa	1 周 3 次或 隔 2 天 1 次	6.5 (5.3~8.0)	3.7 (8.7)
Nuwiq (Octapharma)	Simoctocog alfa	1 周 3 次或 隔 2 天 1 次	2.3 (3.7)a 4.1 (5.2)b	0.9 (0~14.7)a 1.9 (0~20.7)b
Kovaltry (Bayer)	Octocog alfa	1 周 2 次 1 周 3 次 1 周 2 次 1 周 3 次	3.8 (5.2) 4.9 (6.8)	1 (0.0~8) 2 (0.5~5) 4 (0.0~8) 2 (0.0~4.9)
Afstyla (CSL Behring)	Lonoctocog alfa	1 周 2~3 次	3.1 (5.1)	1.14 (0.0~4.2)

a = 成人, b = 儿童; ABR: 年化出血率; CI: 置信区间; SD: 标准差; IQR: 四分位间距。

## 4. 长半衰期 rFVIII 产品

由于 rFVIII 所获得的安全性得到提高, 注意力已从避免病毒或其他传染源传播转移到修饰 FVIII 分子以改善替代疗, 特别是尝试获得具有延长半衰期(EHLrFVIII)和增强的功能活性并降低免疫原性的 rFVIII 产品。通过蛋白质修饰技术来获得具有延长半衰期的 FVIII 产品。目前只有 FVIII 与聚乙二醇的强力连接(PEG 化)和与 IgG1 分子的 Fc 部分融合技术获得监管部门批准。但是, FVIII 与白蛋白的融合未能成功保留有效的凝血活性, 而 EHLrFVIII 产品的半衰期延长也比较有限, 仅比野生型 FVIII 长 1.5~1.7 倍(见表 2)。

### 4.1. 聚乙二醇化(PEG 化)

PEG 化由聚乙二醇(亲水性惰性物质)和蛋白质之间的共价键组成。PEG 化蛋白质分子的重量和大小增加, 导致肾脏清除减少, 从而减少受体介导的清除和提供免疫识别的空间屏障。尽管人们对 PEG 可在网状内皮系统中存留提出质疑, 但众多研究中证实 PEG 和 PEG 技术的安全性。PEG 可改变 FVIII 与包括 VWF 在内的其他分子的相互作用, 干扰 FVIII 的凝血活性, 因此目前仅有 4 种 EHL 产品已经获批(表 2)。

Rurioctocog alfa 聚乙二醇(BAX-855, Adynovate)包含用于 Advate 的天然 FLrFVIII 蛋白与 20 kDa 支链 PEG 分子偶联, 并去除过量的游离 PEG 试剂以及高度聚乙二醇化和非聚乙二醇化的 rFVIII, 每个 FVIII 分子产生了约 2 mol PEG 以增强 PK 特征。2015 年 11 月获 FDA 批准。与按需治疗受试者相比, 预防性治疗受试者(每周 2 次 40~50 IU/kg)的 ABR 显著降低(90%)。研究发现 Rurioctocog alfa pegol 的半衰期比 Advate 的半衰期延长 1~4 倍(14~19.6 小时), 未描述抑制剂的发生率[17]。

Damoctocog alfa pegol(BAY-94-9027, Jivi)是一种 B 结构域截短的 rFVIII 变体, 通过半胱氨酸取代而位点特异性连接 60 kDa PEG。在 Damoctocog alfa pegol 与 rFVIII Kogenate FS 进行了比较的 I 期试验[18]中, 半衰期约 19 小时。在 PROTECT VIII II/III 期研究[19]中, 重型 HA 的 PTP 中每 5 天预防给予 45~60 IU/kg 和每 7 天给与 60 IU/kg 时, Damoctocog alfa pegol 的中位 ABR 分别为 1.9 和 3.9。新的 EHLrFVIII 耐受良好, 没有抑制剂形成。

Turoctocog alfa 聚乙二醇(N8-GP, Esperoct)为 40 kDa PEG 糖化的 B 结构域截短的 rFVIII (Turoctocog alfa), 该 PEG 通过酶促转移连接到残留 B 结构域的 21 个氨基酸中独特的 O-连接聚糖上。平均半衰期为 19.0 小时(范围 11.6~27.3 小时), 与患者以前使用过的 rFVIII 产品相比延长了约 1~6 倍[20]。在临床研究中显示 Turoctocog alfa pegol 耐受性良好, 并且在暴露 93 天后仅 1 例患者报告低滴度抑制性抗 FVIII 抗体[21]。PATHFINDER 2 的结果[20]显示, PTP 的青少年及成人 III 期预防研究(50 IU/kg, 隔 4 天 1 次)和按需治疗的中位 ABR 分别为 1.3 和 30.9。

### 4.2. Fc 融合

新生儿 Fc 受体(FcRn)保护 IgG 和白蛋白免于溶酶体分解, 并参与抗原呈递细胞的抗原呈递。FVIII-Fc 融合蛋白通过改变正常清除率来诱导半衰期延长。Fc 融合是血友病领域中使用的第一个半衰期延长技术。Efmoroctocog alfa (rFVIII-Fc, Eloctate)中的 Fc (来自人 IgG1)与 BDD-rFVIII 的 C 末端相连, 并在 HEK293H 细胞中表达。III A-LONG 期研究[22] [23] [24]证明了在经治疗的成人/青少年重型 HA 的儿童中, rFVIII-Fc 的半衰期延长以及安全性和止血功能。根据个体化 PK 参数进行 Efmoroctocog alfa 的个体化预防治疗(25~65 IU/kg 每 3~5 天)显示中位 ABR 为 1.6 [23]。来自 ASPIRE 扩展研究[25]证实, 接受 Efmoroctocog alfa 预防患者中, 延长预防剂量间隔, 可维持低 ABR。rFVIII-Fc 的平均半衰期为 19 小时, 相对于标准 rFVIII 增加约 1.5 倍。

**Table 2.** Characteristics of extended half-life FVIII products.**表 2.** 长半衰期 rFVIII 制剂特征

产品	获批时间	修饰	细胞系	半衰期	制造商
Efmoroctocog alfa (Eloctate)	2014	Fc 融合 BDD-FVIII	HEK	25~65 IU/kg 隔 3~5 天 1 次	Biogen/Sobi
Rurioctocog alfa pegol (Adynovate)	2015	20 kDa 非特异性 PEG 化 FLrFVIII	CHO	40~50 IU/kg 每周 2 次	Shire
Damoctocog alfa pegol (Jivi)	2018	60 kDa 位点特异性 PEG 化 BDDrFVIII	BHK	30~40 IU/kg 每周 2 次 或 45~60 IU/kg 隔 5 天 1 次	Bayer
Turoctocog alfa pegol (ESPEROCT)	2019	40 kDa 位点特异性 PEG 化 BDDrFVIII	CHO	50 IU/kg 隔 4 天 1 次	Novo Nordisk

备注: CHO (Chinese hamster ovary) 中国仓鼠卵巢细胞; BHK (baby hamster kidney) 小仓鼠肾细胞; HEK (human embryonic kidney) 人类胚胎肾。

## 5. 中国重组人凝血因子

虽然重组人凝血因子 VIII 取得了较大进展, 但中国的血友病患者仍然大量使用血浆源性凝血因子或者依赖进口的重组人凝血因子 VIII。最近, 中国首个 B 区缺失的重组人凝血因子 VIII 获批, 商品名为安佳音<sup>®</sup>, 其突出特点是因工艺流程的特殊改进, 从而使得产品产量巨大, 突破 rFVIII 产量限制的壁垒。该产品从药代动力学特点, 疗效和安全性与同类品种相似[26]。

## 6. 结论

血友病 A 的治疗已经有了长足的发展, 尤其是 rFVIII 的生产, 已从安全性、有效性和治疗负担在血友病治疗方法上很大变革, 包括出现更新的 rFVIII 和 EHLrFVIII 产品。由于 rFVIII 的生理学模式和当抑制剂形成后独特的生理作用模式和和当抑制物形成后独特的诱导耐受性的能力, 很可能在很长一段时间内是 HA 患者治疗的关键组成部分。

## 参考文献

- [1] Bolton-Maggs, P.H. and Pasi, K.J. (2003) Hemophilias A and B. *Lancet*, **361**, 1801-1809. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13405-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13405-8)
- [2] White, G., Rosendaal, F., Aledort, L.M., et al. (2001) Definitions in Hemophilia. Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*, **85**, 560. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615621>
- [3] Recht, M., Nemes, L., Matysiak, M., et al. (2009) Clinical Evaluation of Moroctocog Alfa (AF-CC), a New Generation of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII) for Treatment of Haemophilia A: Demonstration of Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Equivalence to Full-Length Recombinant Factor VIII. *Haemophilia*, **15**, 869-880. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02027.x>
- [4] Lentz, S.R., Misgav, M., Ozelo, M., et al. (2013) Results from a Large Multinational Clinical Trial (Guardian<sup>TM</sup>1) Using Prophylactic Treatment with turoctocog Alfa in Adolescent and Adult Patients with Severe Haemophilia A: Safety and Efficacy. *Haemophilia*, **19**, 691-697. <https://doi.org/10.1111/hae.12159>
- [5] Kulkarni, R., Karim, F.A., Glamocanin, S., et al. (2013) Results from a Large Multinational Clinical Trial (Guardian<sup>TM</sup>3) Using Prophylactic Treatment with Turoctocog Alfa in Paediatric Patients with Severe Haemophilia A: safety, Efficacy and Pharmacokinetics. *Haemophilia*, **19**, 698-705. <https://doi.org/10.1111/hae.12165>
- [6] Ozelo, M., Misgav, M., Abdul Karim, F., et al. (2015) Long-Term Patterns of Safety and Efficacy of Bleeding Prophylaxis with Turoctocog Alfa (NovoEight<sup>®</sup>) in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A: Interim Results of the Guardian<sup>TM</sup>2 Extension Trial. *Haemophilia*, **21**, e436-e439. <https://doi.org/10.1111/hae.12737>
- [7] Hassan, Y., Tadashi, M., Meriem, B., et al. (2020) Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in the Prevention and

- Treatment of Bleeds in Previously Untreated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A: Results from the Guardian 4 Multinational Clinical Trial. *Haemophilia*, **26**, 64-72. <https://doi.org/10.1111/hae.13883>
- [8] Saxena, K., Lalezari, S., Oldenburg, J., Tseneklidou-Stoeter, D., Beckmann, H., Yoon, M. and Maas Enriquez, M. (2016) Efficacy and Safety of BAY 81-8973, a Full-Length Recombinant Factor VIII: Results from the LEOPOLD I Trial. *Haemophilia*, **22**, 706-712. <https://doi.org/10.1111/hae.12952>
- [9] Kavakli, K., Yang, R., Rusen, L., Beckmann, H., Tseneklidou-Stoeter, D. and Maas Enriquez, M. (2015) Prophylaxis vs. On-Demand Treatment with BAY 81-8973, a Full-Length Plasma Protein-Free Recombinant Factor VIII Product: Results from a Randomized Trial (LEOPOLD II). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **13**, 360-369.
- [10] Ljung, R., Kenet, G., Mancuso, M.E., *et al.* (2016) BAY 81-8973 Safety and Efficacy for Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously Treated Children with Severe Haemophilia A: Results of the LEOPOLD Kids Trial. *Haemophilia*, **22**, 354-360. <https://doi.org/10.1111/hae.12866>
- [11] Zollner, S.B., Raquet, E., Müller-Cohrs, J., *et al.* (2013) Preclinical Efficacy and Safety of rVIII-SingleChain (CSL627), a novel recombinant single-chain factor VIII. *Thrombosis Research*, **132**, 280-287. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.06.017>
- [12] Klamroth, R., Simpson, M., von Depka-Prondzinski, M., *et al.* (2016) Comparative Pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and Octocog Alfa (Advate®) in Patients with Severe Haemophilia A. *Haemophilia*, **22**, 730-738. <https://doi.org/10.1111/hae.12985>
- [13] Mahlangu, J., Kuliczowski, K., Karim, F.A., *et al.* (2016) Efficacy and Safety of rVIII-SingleChain: Results of a Phase 1/3 Multicenter Clinical Trial in Severe Hemophilia A. *Blood*, **128**, 630-637. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-687434>
- [14] Liesner, R.J., Abashidze, M., Aleinikova, O., *et al.* (2018) Immunogenicity, Efficacy and Safety of Nuwiq® (Human-cl rhFVIII) in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A—Interim Results from the NuProtect Study. *Haemophilia*, **24**, 211-220. <https://doi.org/10.1111/hae.13320>
- [15] Klukowska, A., Szczepański, T., Vdovin, V., *et al.* (2016) Novel, Human Cell Line-Derived Recombinant Factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq®) in Children with Severe Haemophilia A: Efficacy, Safety and Pharmacokinetics. *Haemophilia*, **22**, 232-239. <https://doi.org/10.1111/hae.12797>
- [16] Lissitchkov, T., Hampton, K., von Depka, M., *et al.* (2016) Novel, Human Cell Line-Derived Recombinant Factor VIII (Human-clrhFVIII; Nuwiq®) in Adults with Severe Haemophilia A: Efficacy and Safety. *Haemophilia*, **22**, 225-231. <https://doi.org/10.1111/hae.12793>
- [17] Kitchen, S., Kershaw, G. and Tiefenbacher, S. (2016) Recombinant to Modified Factor VIII and Factor IX-Chromogenic and One-Stage Assays Issues. *Haemophilia*, **22**, 72-77. <https://doi.org/10.1111/hae.13012>
- [18] Coyle, T.E., Reding, M.T., Lin, J.C., Michaels, L.A., Shah, A. and Powell, J. (2014) Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-Domain-Deleted Recombinant Factor VIII with an Extended Half-Life, in Subjects with Hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **12**, 488-496. <https://doi.org/10.1111/jth.12506>
- [19] Reding, M.T., Ng, H.J., Poulsen, L.H., *et al.* (2017) Safety and Efficacy of BAY 94-9027, a Prolonged-Half-Life Factor VIII. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **15**, 411-419. <https://doi.org/10.1111/jth.13597>
- [20] Tiede, A., Brand, B., Fischer, R., *et al.* (2013) Enhancing the Pharmacokinetic Properties of Recombinant Factor VIII: First-In-Human Trial of glycoPEGylated Recombinant Factor VIII in Patients with Hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **11**, 670-678. <https://doi.org/10.1111/jth.12161>
- [21] Hampton, K., Chowdary, P., Dunkley, S., *et al.* (2017) First Report on the Safety and Efficacy of an Extended Half-Life glycoPEGylated Recombinant FVIII for Major Surgery in Severe Haemophilia A. *Haemophilia*, **23**, 689-696. <https://doi.org/10.1111/hae.13246>
- [22] Mahlangu, J.N., Ragni, M., Gupta, N., *et al.* (2016) Long-Acting Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) for Perioperative Haemostatic Management in Severe Haemophilia A. *Thrombosis and Haemostasis*, **116**, 1-8. <https://doi.org/10.1160/TH15-10-0780>
- [23] Mahlangu, J., Powell, J.S., Ragni, M.V., *et al.* (2014) Phase 3 Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein in Severe Hemophilia A. *Blood*, **123**, 317-325. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-529974>
- [24] Young, G., Mahlangu, J., Kulkarni, R., *et al.* (2015) Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein for the Prevention and Treatment of Bleeding in Children with Severe Hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **13**, 967-977. <https://doi.org/10.1111/jth.12911>
- [25] Nolan, B., Mahlangu, J., Perry, D., *et al.* (2016) Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Subjects with Haemophilia A. *Haemophilia*, **22**, 72-80. <https://doi.org/10.1111/hae.12766>
- [26] Xue, F., Zhao, X., Sun, J., *et al.* (2021) Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Evaluation of B-Domain-Deleted Recombinant FVIII (SCT800) for Prophylactic Treatment in Adolescent and Adult Patients with Severe Haemophilia A. *Haemophilia*. <https://doi.org/10.1111/hae.14350>