

研究重点：通过新疗法实现血友病的止血平衡

引言

在本模块中，医学博士 Miguel A. Escobar、医学双博士 Margareth C. Ozelo 以及医学双博士吴润晖概述了不断变化的血友病治疗格局，包括用于重新维护体内平衡的新型药物、将这些药物应用到临床实践的最佳做法，以及如何解决医疗护理和患者医疗配合的常见问题。

随附的可下载 PowerPoint 幻灯片集中的缩略图阐明了本模块的讨论要点，可在[此处](#)找到这些幻灯片，或点击本模块中的任何幻灯片缩略图即可下载。

CCO 计划评估这项活动的教育影响。若干问题将被重复询问两次：一次是在活动开始时，另一次是在讨论之后，以便引导您做出最佳选择。我们会汇总您的答案以便进行分析，但您的具体回答不会透露给任何人。

第 2 页

现有血友病治疗的挑战

血友病患者在人生中会经历许多挑战

医学博士 Miguel A. Escobar :

血友病患者在人生中会经历许多挑战，包括情感上、身体上和生活日杂上的挑战。因此，医护人员必须意识到，这些挑战会因患者而异。在应对这些挑战时，医护人员必须牢记，我们应对这些挑战的方式依赖于地理位置，因国家/地区而异，也因血友病治疗中心 (HTC) 而异。

医疗保健挑战因患者而异

医学博士 Miguel A. Escobar :

管理血友病的若干最大挑战包括诊断、得到治疗和预防性治疗。尽管在美国，诊断不是医疗的主要障碍，但在世界其他地区，特别是在发展中国家，这无疑是个挑战。

多学科医疗服务是成功管理血友病的关键所在，但世界不同地区的患者则很难获得多学科团队提供的医疗服务。例如，在美国，大约 20% 的血友病患者无法获得多学科医疗服务。¹

患者无法获得足够医疗服务的原因有很多，因此，医护人员必须能够关注这些挑战中的细微差别。例如，通过预防性持续静脉注射治疗来预防出血属于血友病治疗中最重要的管理策略。然而，这种治疗成本很高，治疗强度很大，给发达国家和发展中国家的患者带来了重大挑战。

最后，尽管存在许多以患者为导向的挑战，但全球范围内也缺乏专科医生，尤其是血液科医生。换句话说，没有足够的专科医生来治疗出血性疾病患者。^{2,3}

当今血友病治疗中尚未得到满足的需求是什么？

医学博士 *Miguel A. Escobar* :

要消除当今血友病治疗中的许多挑战，医护人员需要从患者的角度和自身的角度来看待这些挑战。成年患者在考虑其医疗需求时可能与他们的医护人员截然不同。他们可能更关心他们的病情和治疗会如何影响他们履行日常职责，例如他们的工作。许多成年患者的另一个主要担忧是他们是否能够支付治疗费用。患者还可能担心自我披露、对于人际关系的影响，以及可能丧失独立自主的能力。这些因素都是医护人员在为患者制定治疗计划时需要考虑的，对于多学科医疗团队来说，这些问题至关重要。

从医护人员的角度来看，我们最关心的是如何增进出血性疾病患者的疗效，尤其是血友病。我们的目标是确保患者出血量为零或极少，没有关节病，并减轻其治疗负担；确保他们能够耐受治疗；并防止患者生活质量下降。在解决改善患者疗效的问题时，患者配合是个主要因素。^{4,5}

在经济上不平等的医疗体系中，当今血友病治疗中尚未满足的需求是什么？

医学博士 *Miguel A. Escobar* :

除了认识到患者和医护人员观点之间的差异之外，医护人员还必须了解到，没有哪种万全之计可以满足血友病治疗中尚未满足的需求。挑战因患者而异，因国家而异。造成这些差异的一个关键因素便是不平等的国家医疗系统。事实上，与生活在发达国家的患者相比，许多生活在发展中国家的患者很少有机会获得医疗护理。然而，即使在发达国家，由于社会经济地位的差异，也存在不平等的医疗保健服务。

医疗系统的目标应该是确保所有人都过上健康的生活并增进他们的幸福，但任何国家体系都无疑存在着财政预算上的限制。此外，某些国家缺乏医疗基础设施或在管理患者登记上存在问题，这阻碍了患者获得医疗服务的机会。各国的医疗报销制度的结构和文化方面也存在着差异，这也可能阻止患者寻求治疗。最后，由于患者和医护人员对血友病缺乏了解，可能在全球范围内存在着延误诊断和接受治疗时机的现象。

为了满足这些尚未满足的需求，医护人员必须考虑到各地医疗服务的局限性，以及每个患者的文化和社会经济因素。增加居家治疗选项和医疗服务可以解决这些问题。⁵

长期治疗的依从性

医学博士 *Miguel A. Escobar* :

不幸的是，尚未满足的需求可能导致患者普遍不配合长期疗法，这对许多慢性病患者来说已经是个挑战。

例如，全球高血压患者的不配合率为 27%-40%。与发达国家相比，发展中国家更是面临着不配合抗高血压治疗的难题。⁶ 这种不配合率相当高，特别是考虑到这种治疗通常是口服药物。抗抑郁药的不配合率介于 15% 和 70% 之间。⁷ 哮喘药物的配合率甚至更低，30%-70% 的患者不配合指示。⁸ 最后，艾滋病抗逆转录病毒药物的配合率介于 19% 和 42% 之间。⁹

这些统计数据表明，在需要接受长期治疗的慢性病患者当中，不配合治疗是很常见的事情。我们的血友病患者恰恰就是这种情况。

影响医疗配合度的 5 个关联因素

医学博士 Miguel A. Escobar :

根据世界卫生组织的说法，5 个关联因素会影响患者的依从性。其中有个因素与特定患者相关，还有个因素与他们正在接受的治疗有关。其他因素则包括了社会经济、医疗系统以及疾病或病症相关因素。⁵

影响医疗配合度的因素

医学博士 Miguel A. Escobar :

我认为必须提及这个问题，因为我们的血友病患者面临的挑战都应归入这些因素。尽管影响医疗配合度的因素似乎多种多样，但将它们归入特定类别以后，就更容易应对它们了。

事实上，这不仅适用于血友病，也适用于许多慢性病的管理措施。¹⁰

为什么血友病的医疗配合度很重要？

医学博士 Miguel A. Escobar :

为什么医疗配合度对血友病患者来说特别重要？首先，数据显示，持续的医疗配合可减少关节病并防止出血。因此，医疗配合降低了住院和急诊频率。

医疗配合得好还可以让患者更能耐受众多的活动，并与提高学业成绩或工作表现和成就有关。也许与直觉相反的是，医疗配合确保了治疗对每个人（患者和社会）来说都更加划算。当人们了解到依从治疗的较健康患者不太可能寻求昂贵的急诊护理时，这种看法就得到了证实。最终，提高医疗配合度可以改善患者的生活质量。^{11,12}

医疗配合度的定义及其衡量方法

医学博士 Miguel A. Escobar :

现在，医疗配合度的定义是什么？医护人员可以采取哪些衡量方法来量化医疗配合度？血友病管理中获得最广泛认可的定义是：注射 75% 至 80% 或更多处方剂量的患者可以归为配合指示的患者。

衡量医疗配合度可能就像向患者或其护理人员/家人索取信息那样简单。医护人员还可以清点患者的药水瓶或直接监督他们，以便衡量医疗配合度。如今，许多医护人员更喜欢利用电子监控来有效地衡量医疗配合度。药物检测也是衡量医疗配合度的定量方法。最后，医护人员可以评估临床结果以确定患者是否在配合治疗。^{13,14}

我们如何衡量医疗配合度？

医学博士 Miguel A. Escobar :

某些衡量医疗配合度的方法比其他方法更精确。哪种方法更准确可能取决于治疗是按需治疗还是预防性治疗。

根据文献来看，某些研究人员设计了评分系统来描述医疗配合度。一种评分系统基于对指定因子和注射记录的审查。¹⁵ 医疗配合度也有多个维度的量化衡量方法。一种称为 VERITAS-PRN，它是自我报告的问卷调查，用于确定患者对按需治疗的医疗配合度。¹⁶ 另一种称为 VERITAS-Pro，它也是自我报告的问卷调查，用于确定患者对预防性治疗的配合率。¹⁷ 这些工具可能很有用处。除了自我报告之外，还可以通过对药房和医疗记录的回顾性评估来确定患者的医疗配合度。

美国的医疗配合度

医学博士 Miguel A. Escobar :

了解到我们如何定义和衡量医疗配合度之后，我想来讨论美国血友病患者的治疗配合率。相关数据来自于许多渠道，即调查、VERITAS-Pro 问卷、药房或输液记录以及随机临床试验。

数据显示，最配合指示的患者是参加临床试验的患者。这在意料之中，因为临床标准通常要求更密集的患者随访。尽管临床试验参与者的配合率为 96%，但相关数据真正表明，在现实世界中，配合率要低得多。例如，根据输液记录中的数据来看，配合率非常低。在儿童中，配合率为 26%；在成人中，配合率为 39%。根据药房记录来看，青少年和年轻人的配合率约为 50%。

根据 VERITAS-Pro 问卷来看，青少年的配合率为 30%。最后，根据调查数据来看，儿童和成人的配合率从 58% 到 73% 不等。尽管这些报告之间存在很多差异，但主要结论仍然是相同的：必须做出重大努力来提高美国患者对血友病治疗的配合性。¹¹

前瞻性研究：13-25 岁患者的治疗配合

医学博士 Miguel A. Escobar :

在斯堪的纳维亚半岛进行的某项前瞻性多中心研究招募了 13-25 岁的重度和中度血友病患者。这项研究包括 108 名患者，他们回答了评估他们的血友病知识以及他们对预防性治疗配合度的问卷调查。研究人员报告说，96% 的患者知道他们的疾病类型和严重程度。然而，在接受预防性治疗的患者中，高达 23% 的患者表示，他们有时无法获得医师开具的浓缩剂，这表明，不配合治疗可能源于难于获取药物，而不是患者缺乏知识。

数据还显示，24% 的患者（平均年龄为 17.2 岁）在治疗中仍然需要父母的帮助。值得赞许的是，86% 的患者报告说，他们拥有与非血友病患者相同的生活机遇。¹⁸

前瞻性研究：13-25 岁患者的医疗配合度

医学博士 *Miguel A. Escobar* :

在这项研究中，研究人员询问患者，他们认为罹患血友病以后最大的难题是什么。值得注意的是，许多参与者报告了医疗配合问题，例如很难记得使用浓缩剂以及必须进行静脉穿刺的问题。当然，患者必须每周经受 2 或 3 次静脉注射，因此，管理这种慢性疾病并不容易。其他困难包括身体活动受到限制，以及被迫要向他人解释其疾病。

重要的是，41% 的患者声称他们至少有一次没有遵循指定的治疗方案，并且无法确定这些不配合期是长期的还是短期的。这表明在量化医疗配合度时存在微妙之处——患者可能认为自己在配合治疗，但并没有特别遵从有关如何使用药物的指示。其他患者可能大体上在配合治疗，但也有短暂的不配合期。¹⁸

前瞻性研究：25-87 岁成人的医疗配合度

医学博士 *Miguel A. Escobar* :

接下来，研究人员对这份调查做了调整，然后针对 413 名 25-87 岁的血友病患者开展了调查。在这些参与者中，4% 的参与者将预防性治疗中断了不到 1 个月；6% 的参与者在平均 16 年后停止预防性治疗。与之前的调查相比，只有 43% 的参与者认为他们拥有与健康人相同的机会。

参与者报告说，罹患血友病以后的最大难题是：

- 与接受手术有关的焦虑
- 无法接受治疗以便止血或治疗有误
- 无法进行体力活动
- 难以规划未来
- 感染艾滋病毒和肝炎的潜在后果

其中许多挑战都与该患者群体的年龄有关。¹⁹

这些结果突出了儿童和成人患者在医疗配合方面的不同看法。

前瞻性研究：25-87 岁成人的医疗配合度

医学博士 *Miguel A. Escobar* :

该研究群体中的患者还被问及，他们认为哪些东西可以改善血友病患者的生活。我们需要知道这项研究是在 2010 年完成的，许多患者表示他们会优先考虑以下几点。¹⁹

- 半衰期更长的浓缩剂
- 预防性治疗
- 居家治疗选项
- 基因治疗
- 改善 HTC 与医院/诊所之间的合作
- 艾滋病毒和肝炎的治疗方法

幸运的是，在过去十年中，医学研究取得了长足的进步。我们在半衰期更长的浓缩剂和获准用于基因治疗的分子研究方面取得了进展。然而，医护人员可以继续进取，以便患者拥有更多的居家治疗机会并改善 HTC 之间的合作。

预防性治疗的配合率随着年龄的增长而下降

医学博士 Miguel A. Escobar :

本研究是在荷兰进行的横向研究，并以问卷调查为基础。该问卷提供给了儿童、青少年和成人，以确定年龄如何影响患者的医疗配合度。

配合率在最初非常高，在儿童中达到 90%。我认为，显然，这些孩子是高度配合指示的，因为他们的父母正在接受治疗。一旦由青少年来决定是否接受治疗，配合率就从 90% 下降到了大约 70%。此外，在这些人中，28% 的人医疗配合欠佳，这意味着他们正在接受某些治疗，但没有完全按照医师提供的指示进行治疗；3% 的青少年根本没有配合指示。

就成年群体而言，配合率进一步下降了。大约只有 50% 的成年患者坚持按规定接受治疗，35% 的患者在某种程度上配合了指示。不配合指示的成人患者比例增加到了 14%。因此，数据清楚地表明，随着年龄的增长，预防性治疗的配合率在明显下降。²⁰

全球血友病调查：预防性治疗的障碍

医学博士 Miguel A. Escobar :

就预防性治疗的障碍而言，研究人员在 2006 年进行了非常重要的全球研究，调查了来自 147 个不同 HTC 的 16,115 名 A 型血友病患者，以确定影响医疗配合的因素。令人震惊的是，75% 的患者不了解配合治疗的潜在好处，67% 的患者否定了他们的治疗。这些统计数据表明，医护人员需要更好地让患者了解预防性治疗的好处。

据报道，静脉通路较差也是 66% 的患者在配合指示时面临的障碍。值得注意的是，这项调查是在 2006 年进行的，当时血友病患者除了静脉注射治疗之外没有其他选择。2017 年批准了最早的皮下注射疗法，为患者提供了克服这种配合性障碍的途径。

影响患者继续治疗的其他主要因素包括缺乏父母或家庭的承诺，以及患者生活方式受到干扰。48% 的患者提到了青少年叛逆，这可能是从童年进入青春期时医疗配合度下降的部分原因。最后，42% 的患者声称自己缺乏时间来接受治疗。²¹

预防性治疗的障碍：患者视角

医学博士 Miguel A. Escobar :

总体而言，多项研究表明，在患者报告的预防性治疗的障碍中，存在着某些共通之处。其中有个人因素，例如健忘或缺乏承诺；年龄；进入成年期；以及缺乏社会或家庭的支持。偶发性出血事件，加上对并发症和生活方式受到干扰的担忧，也可能导致患者不配合治疗。

还有若干结构性问题需要考虑，例如直接或间接的治疗相关费用、报销难题以及是否可以获得处方治疗。患者和付款方往往都不了解处方治疗的重要性。²¹⁻²³

提高医疗配合度：医护人员视角

医学博士 Miguel A. Escobar :

从医护人员的角度来看，我们如何才能提高医疗配合度？我认为，让患者了解这种疾病（尤其是了解预防性治疗）至关重要。医护人员需要强调的是，持续的预防性治疗将防止更多的并发症。医护人员还应提倡预防性治疗，以此来增强药物活性并降低产生抑制物的风险。

为了消除患者对并发症风险的担忧，医护人员应该更多地了解已经完成的重要研究，并更好地解释治疗是以具体数据为依据的。医护人员还可以利用旨在减少焦虑的心理干预来帮助患者改善静脉通路，并利用过渡计划来开展培训以促进患者的独立自主。

如今，存在通过皮下注射来治疗血友病的疗法。因此，针对患者的个体化治疗计划可以专门关注特定的患者因素（如治疗负担和感染风险），从而提高医疗配合度。²⁴

提高医疗配合度：患者视角

医学博士 Miguel A. Escobar :

从患者的角度来看，接受教育是提高医疗配合度的关键所在。必须在各个层面充分了解预防性治疗的重要性。改善沟通可以推动这种教育并提高医疗配合度。

可以通过多种方式来改善患者与医护人员之间的沟通。例如，更频繁地前往 HTC、互联网对话页面以及提醒电话或短信都是传达这些宝贵信息的沟通渠道。

医护人员应通过日记帮助患者跟踪他们对预防性治疗的配合率，同时使用电话数据库来协助随访过程。患者还可以使用登记簿和应用程序来跟踪他们的预防性治疗的医疗配合度。然后，所有这些信息都可以发送到 HTC，以便医护人员了解情况。

最后，应更好地向患者提供因子浓缩剂，让患者了解更多相关信息。应让患者了解长效因子、非替代疗法（如再平衡疗法）及其潜在的基因治疗方案。

医疗过渡期的挑战：从儿科到成人医疗

医学博士 Miguel A. Escobar :

在血友病护理中，还有个主要问题就是在从儿童期进入青春期和成年期的过渡时，医疗配合度会下降。在前面提到的调查中，进入成年期是患者医疗配合的常见障碍。医护人员可以利用过渡计划来帮助患者进入成人世界，从而帮助克服这个障碍。在我的 HTC 中，在这种过渡期间，医务人员很早就将患者纳入了我们的过渡计划。从 12 岁到 18 岁，患者会接受教育，了解过渡为血友病成年患者意味着什么。此外，我们还提供了过渡指南来配合这些计划。²

医护人员需要尽早并在整个生命进程中让患者了解预防性治疗和配合医疗指示以及如何克服医疗问题的重要性。而且，任何过渡计划也必须包括高龄患者，例如老年人。

EHL 因子预防性治疗：益处和注意事项

医学博士 Miguel A. Escobar：

重要的是，医护人员现在可以为难以配合指示的血友病患者提供额外的治疗选项，例如用于预防性治疗的延长半衰期 (EHL) 因子。EHL 因子可减少患者所需的注射次数。FVIII 和 FIX 产品有可能通过减少频繁进行静脉注射的麻烦来提高医疗配合度。提高医疗配合度将减少出血并发症并改善生活质量。除了通过更少的治疗来维持最低浓度之外，EHL 因子还可以在不增加注射频率的情况下实现更高的最低浓度。

EHL 产品的理想受试者包括静脉通路较差和配合性较差的患者，以及那些非常活跃并需要更高的最低浓度的患者。其他潜在受试者包括那些采用标准疗法以后经历突破性出血并希望获得更多便利的人士。^{25,26}

患者对改用新款 EHL 产品的看法

医学博士 Miguel A. Escobar：

我已经讨论过医护人员关于哪些因素促使患者适合试用 EHL 产品的看法，但是在改变疗法时，患者的看法又如何呢？欧洲的某项研究调查了成年血友病患者以及血友病儿童的父母，以了解他们对自身或其孩子目前的疗法以及改用新款 EHL 产品的看法。

值得注意的是，成年患者和父母们同样优先将增加给药间隔、出行平安和安全性视为改用新药的原因，不过，只有父母明显会优先考虑孩子的运动能力 ($P = .0001$)。在改用新款 EHL 产品的潜在原因中，有个重要的原因 ($P = 0.0001$) 就是对于产生抑制物的恐惧。对于医护人员来说，这是个需要与患者及其护理人员/家人讨论的重要问题。大量数据表明，改用产品后产生治疗抑制物的风险很小。²⁷

按疾病类型统计的预防性治疗的优点和局限性

医学博士 Miguel A. Escobar：

尽管血友病的治疗格局无疑有所改善，但在考虑针对 A 型与 B 型血友病的预防性治疗的优点和局限性时，并非所有治疗都是相同的。预防这两类疾病的最重要和最明显的优点就是它减少并发症，减少出血并改善关节健康。对于 A 型血友病患者的治疗，特别是那些存在抑制物的患者，患者可以选择使用非因子替代疗法，例如皮下注射艾美赛珠。

非因子皮下注射治疗的潜在缺点是患者缺少注射技能，尤其是对于较年轻的、经验不足的患者。此外也存在艾美赛珠治疗是否会延长抑制物风险的问题，特别是以前未接受过治疗的患者。这些都是研究人员和医护人员目前试图解决的潜在不足之处。

但是，艾美赛珠并未获准用于治疗 B 型血友病。尽管某些药物正在针对这类疾病接受临床试验，但目前 FDA 尚未批准将任何皮下注射药物用于治疗 B 型血友病，并且对于存在抑制物的 B 型血友病患者来说，治疗选项很有限。然而，B 型血友病患者可以使用 EHL 产品切实延长其半衰期。换句话说，B 型血友病患者需要的给药频率低于 A 型血友病患者，后者可能至少需要每周给药两次。²⁸⁻³⁰

非因子（艾美赛珠）预防性治疗：优点和注意事项

医学博士 Miguel A. Escobar :

使用非因子预防性治疗有个好处，那无疑就是减少了频繁注射的需求。患者可以每周、每 2 周或每 4 周接受一次这种药物治疗。皮下注射该药物有益于治疗难以获得可靠静脉通路的患者，治疗儿童患者时也不再需要使用中心静脉导管。

研究表明，这种药物极其有效，能够更好地预防出血并降低 ABR。艾美赛珠治疗与改善患者的生活质量有关，尤其是对于存在抑制物的患者。

然而，FDA 仅仅批准使用这种疗法来对存在或不存在 FVIII 抑制物的成人和儿童 A 型血友病患者进行常规预防性治疗。³¹ 如果患者难以获得可靠的静脉通路并配合治疗，或者在使用其他预防性药物时出现突破性出血，则应考虑进行这种治疗。^{28,29,32}

使用艾美赛珠是否对婴儿具备有效的预防作用？

医学博士 Miguel A. Escobar :

关于血友病的管理措施，当前正在进行的讨论是，艾美赛珠对婴儿是否是有效的预防性疗法。支持这种假设的因素包括能够尽早开启预防性治疗、皮下给药以及不再需要使用中心导管端口。艾美赛珠可以让婴儿的父母更轻松方便地配合预防性治疗。但是，它确实有潜在的缺点。首先，艾美赛珠治疗该患者群体的现有数据很有限。此外，推迟使用 FVIII 可能会改变这些患者产生抑制物的时间。

HAVEN-7 是多中心的、开放式的、单组 IIIb 期试验，旨在评估艾美赛珠在以往未接受治疗和只接受极少治疗的 1 岁以下儿童患者中的疗效、安全性和药代动力学。在中期分析中，相关数据显示艾美赛珠非常有效：77% 的患者没有出现需要治疗的出血，并且没有新的迹象显示任何安全问题。尽管最终分析仍在进行中，但中期数据很乐观。^{33,34}

高危活动的有效预防性疗法？

医学博士 Miguel A. Escobar :

艾美赛珠是否能有效预防精英运动员或从事高危活动的患者发病，还有待观察。这些患者群体使用艾美赛珠的数据还很少。然而，研究表明，艾美赛珠可以将患者变为轻度血友病表型患者。³⁵

根据我的经验来看，对于进行体育运动的患者来说，可能最好是继续使用 FVIII 浓缩剂，而不是改用艾美赛珠，因为它们的 FVIII 最低浓度会更高。然而，这是医护人员需要与患者及其护理人员/家人讨论的事情，以确保做出的决定是他们的最佳治疗选择。

如何提供个体化治疗

医学博士 Miguel A. Escobar :

这让我想到了医护人员如何提供个体化治疗的讨论。我认为最重要的事情就是与患者及其护理人员/家人坐下来全面讨论他们的治疗选项。

这应该是双向的对话，患者和医护人员可以清楚地讨论患者的活动和目标，医护人员会根据患者的年龄、关节疾病和活动来解释哪些疗法可能更适合他们。为此，医护人员可以规划和运用不同的病例情景，并根据患者的活动使用药代动力学工具以调整其治疗。最后，医护人员必须与患者讨论配合治疗的重要性，并讨论他们如何与医疗团队配合，以便逐渐改善和监测医疗配合度。

SDM 同意模型

医学博士 Miguel A. Escobar :

在患者和医护人员讨论个体化的治疗时，医护人员必须进行知情同意对话，使用共同决策同意模型可以改善这种对话。³⁶ 同样，医护人员必须让患者及其护理人员/家人参与进来，进行双向对话，并提供足够的治疗信息。基于这种模式，医护人员和患者将能够共同做出决定，确保患者接受他们和医护人员商定的个体化治疗。

扩大血友病的治疗选择

医学博士 Miguel A. Escobar :

血友病的治疗格局正在迅速变化。本模块后面的讨论将探讨其他若干正在研发的药物。至关重要的是，医护人员必须了解这些新的因子和非因子替代疗法的优缺点，并能够有效地将这些信息传达给患者及其护理人员/家人。

리밸런싱 제제를 통한 자연 응고 캐스케이드의 표적 치료

重新平衡

医学双博士 Margareth C. Ozelo :

为了更好地理解用于治疗出血性疾病的新型再平衡药物的基本原理，首先必须了解保持促凝血蛋白和抗凝血蛋白完美平衡的重要性——止血原理。

A 型血友病患者不能产生足够的 FVIII，B 型血友病患者不能产生足够的 FIX。由于没有形成理想的凝块，两者都会出现出血问题。

几十年来，血友病治疗都以因子替代疗法为主。我们会使用 FVIII 或 FIX 浓缩剂来代替缺少的蛋白质，这将恢复出血和凝血之间的平衡，从而重新实现止血。现在，新型药物正在挑战这种标准的护理方法，通过使用抗凝抑制剂作为对低凝血因子水平的平衡来重新调整体内平衡。^{37,38}

血友病的新疗法：作用机制

医学双博士 Margareth C. Ozelo :

首先，我将讨论的是 TFPI。它是一种 Kunitz 型丝氨酸蛋白酶抑制剂，通过对 FVIIa 的 FXa 依赖性抑制来维持组织因子诱导的凝血。通过使用抗 TFPI 分子，可以减少凝血起始阶段的天然抑制作用，从而重新产生凝血酶。^{38,39}

抗 TFPI 分子

医学双博士 *Margareth C. Ozelo* :

TFPI 抑制运用了不同的原理，包括血液蛋白靶向适配体，即与特定靶向蛋白相结合的肽。BAX499 就是为此而研发的。⁴⁰ 然而，在 2012 年，由于出血事件的增加和缺乏疗效，评估 BAX499 的试验被终止了。⁴¹ 目前，最被看好的方法是使用靶向 TFPI 的单克隆抗体。

目前正在研发 3 种单克隆抗体，它们可与 TFPI Kunitz-2 结构域相结合，包括康赛珠、马塔西和 MG113。^{38,42}

Befovacimab 是另一种抗 TFPI 单克隆抗体，它与上述其他抗体不同，因为它会与 Kunitz-1 和 Kunitz-2 结构域结合。然而，在逐渐增加该药物剂量的 II 期试验中，3 名参与者出现了血栓，导致这次研究提前结束。⁴³

康赛珠：explorer 试验

医学双博士 *Margareth C. Ozelo* :

评估康赛珠治疗血友病患者效果的一系列临床试验被称为“explorer”。explorer4 和 explorer5 这两项研究均评估了每日皮下注射康赛珠的疗效和安全性。在 II 期 explorer4 试验中，根据参与者的出血事件史，在存在抑制物的 A 型或 B 型血友病患者中，皮下注射康赛珠的剂量从 0.15 mg/kg 增加到了 0.2 或 0.25 mg/kg。然后，explorer5 对于不存在抑制物的 A 型重度血友病患者采用了同样的剂量增加速度，并评估了其疗效。既往接受过预防性治疗或按需药物治疗的患者有资格参加其中任何一项试验。

在 explorer4 中，与按需治疗相比，康赛珠预防性治疗显著降低了参与者 ABR 的估算值。此外，在 explorer5 中，与患者的既往 ABR 相比，使用康赛珠以后降低了 ABR。

就这些试验的安全性数据而言，康赛珠具有良好的耐受性，没有出现死亡，没有导致停药的不良事件，也没有观察到血栓栓塞事件。值得注意的是，25% 的参与者产生了抗药抗体 (ADA)，但没有观察到任何临床影响。

2020 年，由于 explorer7 和 explorer8（这两项研究是针对存在和不存在抑制物的 12 岁及以上 A 型和 B 型血友病患者的 III 期康赛珠研究）的安全事件，explorer5 被叫停了。在这些试验中，3 名患者出现 5 起非致死性血栓栓塞事件。所有患者均在事件发生当天或事件发生前几天同时接受了含有凝血因子的药物治疗。^{44,45}

康赛珠：风险缓解

医学双博士 *Margareth C. Ozelo* :

为了缓解使用康赛珠时发生血栓事件的风险，研究人员制定了新的方案。该方案详细描述了如何同时使用止血剂来控制出血事件，并提供了关于调整后的康赛珠剂量方案的指南。⁴⁶

调整后的康赛珠方案如下：在使用 1.0 mg/kg 的负荷剂量以后，参与者开始每天在皮下注射剂量为 0.2 mg/kg 的康赛珠，并可以选择在第 4 周将剂量调整为 0.15 或 0.25 mg/kg。如果参与者的康赛珠血浆浓度低于 200 ng/mL，则将剂量增加到 0.25 mg/kg。但是，如果参与者的康赛珠血浆浓度高于 4000 ng/mL，则将剂量降至 0.15 mg/kg。⁴⁷

康赛珠：对于存在抑制物的 A 型和 B 型血友病患者的 IIIa 期 explorer7 试验

医学双博士 *Margareth C. Ozelo*：

如 III 期 explorer7 研究的初步分析所示，80 名 A 型血友病患者和 53 名 B 型血友病患者参与了该研究 (N=133)。此外，52 人接受了随机分组，21 人此前是 explorer4 试验的参与者，50 人在以前接受过按需治疗或预防性治疗并被安排接受康赛珠预防性治疗。总共有 114 名参与者被分成 2-4 组，以接受康赛珠预防性治疗。

在暂停治疗以后，此处所说的康赛珠方案进行了调整，以遵循之前讨论的风险缓解策略。

3 例存在危险因素的患者发生了非致死性血栓栓塞事件，并停止了治疗。然而，在重新开始康赛珠治疗后，并未出现任何血栓栓塞事件。在比较观察阶段未接受康赛珠预防性治疗的参与者（第 1 组）与随机接受治疗的参与者（第 2 组）的疗效时，研究人员发现 ABR 的平均估算值已显著降低——分别为 11.8 和 1.7 ($P < .001$)。此外，第 2 组中 64% 的参与者与第 1 组 11% 的参与者在参加研究 24 周后没有发生出血事件。⁴⁷

最近，加拿大批准了使用康赛珠来治疗存在 FIX 抑制物的 12 岁及以上 B 型血友病患者，日本批准了使用康赛珠来治疗存在抑制物的 A 型和 B 型血友病患者。^{48,49}

马塔西：对于存在或不存在抑制物的 A 型和 B 型血友病患者进行预防性治疗的 Ib/II 期试验

医学双博士 *Margareth C. Ozelo*：

另一种靶向 TFPI 的单克隆抗体是马塔西。在某项 Ib/II 期临床试验中，26 名存在或不存在抑制物的 A 型或 B 型血友病患者接受了使用马塔西的皮下注射预防性治疗。参与者被分为 4 个队列，每周采用固定剂量（300-450 毫克）接受治疗。不存在抑制物的患者最初接受 300 mg 的负荷剂量，然后接受 150 mg 的固定剂量（队列 2）、300 mg 的固定剂量（队列 1）或 450 mg 的固定剂量（队列 3）。然后，在队列 4 中，存在抑制物的参与者接受了 300 毫克的固定剂量。⁵⁰

马塔西：Ib/II 期试验，患者的基线特征

医学双博士 *Margareth C. Ozelo*：

队列 1 和 4 各包括 7 名参与者，队列 2 和 3 各包括 6 名参与者。大多数参与者患有 A 型血友病，年龄在 18-44 岁之间。4 个队列的 BMI 范围为 21.0-26.1 mg/kg，平均 ABR 范围为 14.7-23.0，其中队列 1 参与者的 ABR 最高。⁵⁰

马塔西：Ib/II 期试验结果

医学双博士 *Margareth C. Ozelo*：

在比较各队列的平均 ABR 时，与治疗前数据以及按需治疗的外部对照组相比，马塔西预防性治疗与各种剂量下的发生率显著降低相关。

未观察到血栓栓塞或严重的治疗相关不良事件。尽管在基线时没有人存在阳性 ADA 样本，但 3 名参与者 (11.5%) 出现了 ADA。然而，所有参与者都没有中和抗体，并且经检测发现，ADA 对马塔西的安全性、药代动力学或药效没有影响。⁵⁰

III 期 BASIS 试验：马塔西治疗存在和不存在抑制物的 12-75 岁 A 型与 B 型血友病患者

医学双博士 *Margareth C. Ozelo* :

III 期 BASIS 试验评估了存在或不存在抑制物的 12-75 岁重度 A 型血友病患者或中度至重度 B 型血友病患者使用马塔西的预防效果。患者在 12 个月的积极治疗期 (ATP) 内接受了马塔西治疗，并与其在 ATP 开始前的 6 个月观察期内采取的常规预防性治疗或按需因子替代治疗进行了比较。在 12 个月的 ATP 之后，患者可以选择在长期扩展研究中继续接受马塔西治疗。

2023 年美国血液学会年会最近公布了该试验的初步结果。最初，128 名患者参与了为期 6 个月的观察阶段。其中，116 名参与者进入了治疗阶段，先接受 300 毫克的负荷剂量，然后每周接受 300 毫克剂量的皮下注射马塔西单抗。

根据平均 ABR 数据，马塔西单抗相较于按需治疗表现出卓越性 ($P < .001$)，并且相较于常规预防性治疗具有非劣效性 ($P = .0376$)。在使用马塔西的 ATP 期间，以往接受过常规预防性治疗的患者的平均 ABR 降低了 35%。对于接受按需治疗的所有疾病类型和年龄组，马塔西对于降低 ABR 的效果是相似的，对于采取常规预防性治疗的疾病类型和年龄组，其效果则大体相似 (NCT03938792)。⁵¹

马塔西：III 期 BASIS 试验总结

医学双博士 *Margareth C. Ozelo* :

据研究人员报告，没有发生死亡或血栓形成事件，包括参加长期扩展研究的参与者。⁵¹ 大约 20% (116 人中有 23 人) 的参与者经检测呈 ADA 阳性，但这对马塔西的安全性没有影响。

这些患者中总共有 6 名实际上检测出中和抗体呈阳性，这是治疗所导致的，也是暂时性的。中和抗体在研究结束时消退。

血友病的新疗法：作用机制

医学双博士 *Margareth C. Ozelo* :

现在，我要来谈谈再平衡止血途径的传播阶段。此处的靶标是 ATIII，因为它会抑制凝血酶、FXa 和 FIXa。³⁹

Fitusiran：靶向抗凝血酶的皮下注射 siRNA 疗法

医学双博士 *Margareth C. Ozelo* :

Fitusiran 是一种 siRNA 疗法，通过靶向 AT 信使 RNA 来降低肝脏中产生的 AT。因此，它会通过在皮下注射低于 1 mL 的固定剂量来促进体内平衡。其目标是促使存在或不存在抑制物的 A 型或 B 型血友病患者产生凝血酶，从而逐渐实现持续的体内平衡。

先前的研究表明，皮下注射 fitusiran 可降低 AT 水平，其耐受性良好，并有可能减少相关的出血事件。⁵²

Fitusiran

医学双博士 *Margareth C. Ozelo* :

在某项开放式 II 期扩展研究中，研究人员评估了对于存在或不存在抑制物的 A 型或 B 型血友病患者每月使用固定剂量的 fitusiran（50 毫克和 80 毫克）的情况。一共招募了 33 名参与者，其中 14 名参与者存在抑制物，另外 19 名不存在抑制物。

在最初使用 fitusiran 以后（中位数为 13 个月），无论参与者接受的固定剂量是多少，所有参与者的 AT 水平都降低了近 80%。此外，针对出血事件的探索性分析发现，存在和不存在抑制物的患者的中位 ABR 分别是 1 和 0。未观察到血栓栓塞事件。

ATLAS 临床试验系列评估了每月使用 80 毫克 fitusiran 的疗效和安全性。该系列的 3 项研究包括：

- ATLAS-INH，招募了患有 A 型或 B 型血友病的参与者，其体内存在抑制物，并在先前接受过按需治疗
- ATLAS-A/B，招募了患有 A 型或 B 型血友病的参与者，其体内不存在抑制物，并在先前接受过按需治疗
- ATLAS-PPX，招募了患有 A 型或 B 型血友病的参与者，其体内存在或不存在抑制物，并在先前接受过因子浓缩剂或 BPA 预防性治疗

随着 2017 年 9 月报告的一系列血栓栓塞事件，所有 fitusiran 试验都暂停了。这起安全问题发生在某个不存在抑制物的 A 型血友病患者身上，该患者当时正在参与开放式 II 期扩展研究。该患者同时使用了 FVIII 浓缩剂疗法，并在后来死于脑水肿以及所导致的静脉窦血栓。到 12 月份，研究人员采用了缓解血栓风险的策略，并继续开展试验，同时特别留意任何表明血栓形成的症状。⁵³⁻⁵⁵岁

修订后的突破性出血管理指南（2017 年）

医学双博士 *Margareth C. Ozelo* :

制造商和研究人员针对 fitusiran 导致的血栓风险采取的一项重要措施，就是采用修订后的突破性出血管理指南。在临床试验中，接受 fitusiran 治疗的患者减少了同时使用因子浓缩剂或 BPA 来管理出血事件的剂量和/或频率。该指南推荐了每种疗法的单次剂量，并规定了不得超过的最大剂量。如果需要更频繁地使用该药物或使用更高剂量，研究人员需要与这项研究的医疗监督员和临床顾问进行讨论。^{55,56}

Fitusiran：针对存在抑制物的 A 型或 B 型血友病患者开展的 III 期 ATLAS-INH 试验

医学双博士 *Margareth C. Ozelo* :

接下来是 III 期 ATLAS-INH 研究，该研究招募了 12 岁及以上的 A 型或 B 型血友病患者，其体内存在抑制物，并在先前接受过按需治疗。总共有 57 名参与者被随机分配以接受 fitusiran 预防性治疗 (n = 38) 或 BPA 按需治疗 (n = 19)。在该治疗组中，参与者每月接受一次 80 毫克的皮下注射 fitusiran。

该治疗组的中位 ABR 为 0.0，按需治疗组的中位 ABR 则为 16.8。此外，与按需治疗相比，使用 fitusiran 治疗的患者的平均 ABR 显著降低了，两者分别为 18.1 和 1.7 ($P < .0001$)。该治疗组的两名参与者经历了疑似或确诊的血栓形成事件，研究人员报告说，没有发生死亡事件。⁵⁸

在 ATLAS-INH 和 ATLAS-A/B 中使用 Fitusiran 的安全性

医学双博士 Margareth C. Ozelo :

在分析 ATLAS-INH 和 ATLAS-A/B 的安全数据时，fitusiran 似乎具有相当大的安全性。在 ATLAS-INH 治疗组的参与者中，2 名参与者总共经历了 4 次血栓形成事件，其中 3 次发生在同一个人身上。有个参与者出现了深静脉血栓、浅表血栓性静脉炎和锁骨下静脉血栓，导致治疗中断。研究人员怀疑另外那名参与者出现了与使用 fitusiran 相关的脊髓血管血栓，最终导致治疗中断。值得注意的是，这项研究包括体内存在抑制物的 A 型或 B 型血友病患者。

与此同时，在评估体内不存在抑制物的 A 型或 B 型血友病患者的 ATLAS A/B 研究中，没有报告血栓形成事件。然而，在两项试验中，研究人员在接受 fitusiran 治疗的患者当中观察到了治疗中出现的几起主要不良事件（例如，丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平升高、胆囊炎和表现出症状的胆结石）。^{57,58}

ATLAS-PPX : 使用 Fitusiran 治疗此前接受过因子或 BPA 预防性治疗的 A/B 型重度血友病患者

医学双博士 Margareth C. Ozelo :

ATLAS-PPX 试验针对 12 岁及以上的 A 型或 B 型重度血友病患者评估了 fitusiran 的疗效，这些患者在此前接受过因子浓缩剂或 BPA 预防性治疗。研究人员总共招募了 80 名参与者，其中 19 名参与者的体内存在抑制物，46 名不存在抑制物。

研究人员观察到，当患者开始使用 fitusiran 时，估算出的 ABR 显著降低（使用 fitusiran 以后为 2.9，而此前 6 个月接受因子/BPA 预防性治疗时为 7.5 ; $P = .0008$ ）。此外，与此前 6 个月的因子/BPA 预防性治疗 (4.4) 相比，在 fitusiran 治疗期间观察到的 ABR 也降低了 (0.0)。最后，与此前 6 个月接受因子/BPA 预防性治疗时的 Haem-A-QoL 得分相比，fitusiran 显著改善了参与者的健康相关生活质量 ($P < .01$)。

在安全性方面，接受 fitusiran 预防性治疗的 2 名参与者各自经历了疑似或确诊的血栓形成事件。两者都导致治疗停止。未观察到因治疗相关不良事件而导致的死亡。⁵⁹

修订后的 Fitusiran 剂量方案

医学双博士 Margareth C. Ozelo :

在 2020 年 10 月，由于报告了非致命性血栓事件，fitusiran 临床试验自主暂停给药。经研究人员确定，在接受 fitusiran 治疗的患者中，当 AT 水平低于 10% 时，出现严重血管血栓栓塞事件的风险可能更大。此外，那些正在接受治疗并将 AT 水平维持在 25% 以下的参与者不太可能借助于 fitusiran 阻止出血事件。因此，研究人员采用了修订后的剂量方案，以便能够在 2020 年 12 月恢复该试验。

在这种新的剂量方案中，研究人员会评估患者的 AT 水平，以确保其达到 15%-35% 的目标。fitusiran 的初始剂量为每隔一个月使用 50 mg，同时，研究人员会评估患者的 AT 水平。对于连续 2 次检测中 AT 水平高于 35% 的患者，fitusiran 的剂量会增加到每月一次使用 50 mg。然后，如果他们的 AT 水平在此后的连续检测中仍然高于 35%，则建议将剂量增加到最大剂量 80 mg，每月给药一次。

然而，如果在使用初始剂量的 fitusiran 以后，患者的 AT 水平在单次检测中低于 15%，则 fitusiran 的剂量应降为每隔一个月给药 20 mg。然后，如果他们的 AT 水平在此后的连续检测中仍然低于 15%，则患者应完全停用 fitusiran。与此同时，如果他们的 AT 水平在连续 2 次检测之后以及首次减少剂量之后上升到 35% 以上，则建议将用药频率增加到每月一次给药，每次使用 20 mg。

正在进行的 III 期 ATLAS-NEO 研究正在使用这个修订后的新剂量方案，该研究旨在评估 fitusiran 对于存在或不存在抑制物的 12 岁及以上 A 型和 B 型血友病患者的疗效。^{55,60}

随着我们更多地了解 siRNA 药物（如 fitusiran）在何种最佳剂量下才能够增强止血功能，我们也许能够扩大血友病患者的治疗选项，改善他们的生活质量，同时减轻他们的整体治疗负担。

血友病的新疗法：作用机制

医学双博士 Margareth C. Ozelo：

再平衡止血的最终目标是蛋白质 C/S 复合物。为此，医学界研发了 SerpinPC（一种靶向 APC 的丝氨酸蛋白酶抑制剂），并正在临床试验中进行评估。^{55,61}

SerpinPC：IIa 期 AP-0101（或 PRESent-2）

医学双博士 Margareth C. Ozelo：

欧洲血友病与相关疾病协会的 2024 年会在近期公布了 SerpinPC 的相关数据。

其中讨论了 IIa 期 PRESent-2 试验第 5 部分（第 97-148 周）的结果。这项试验包括 6 个部分，该试验的第 2 部分（第 1-24 周）最初招募了 23 名存在或不存在抑制物的 18-60 岁 A 型或 B 型重度血友病患者，以评估 24 周内每四周在皮下注射 0.3、0.6 以及 1.2 mg/kg 的 SerpinPC 的疗效。然后，第 3、4 和 5 部分相继延续了第 2 部分的研究活动，其中第 5 部分专门研究了 52 周内每 2 周使用 1.2 mg/kg 的 SerpinPC 的疗效。值得注意的是，当参与者开始参与这项研究的第 5 部分时，他们已经接受了大约 2 年的 SerpinPC。⁶²

SerpinPC：IIa 期结果

医学双博士 Margareth C. Ozelo：

在每 2 周（第 5 部分）使用 1.2 mg/kg 的 SerpinPC 连续治疗以后，中位 ABR 比基线时下降了 96%。此外，所有参与者的目标关节减少了 94%。

此外，就安全性而言，1 名参与者暂时检测到了 ADA，经最终确定，此人没有中和 ADA。在第 2-5 部分中未观察到与 SerpinPC 相关的严重不良事件。⁶²

总结

医学双博士 *Margareth C. Ozelo* :

总之，以再平衡药物（如康赛珠、马塔西或 *fitusiran*）启动凝血酶的生成是治疗存在或不存在抑制物的 A 型和 B 型血友病患者的大有希望的策略。至于 *SerpinPC*，需要更多的数据来确定其在该患者群体中的长期疗效和安全性。此外，由于所有这些药物都是皮下给药，因此有效地减轻了患者的治疗负担。

但是，需要关注若干考虑因素。使用再平衡药物可能会增加患者发生血栓事件的风险，因为它们会妨碍止血平衡。此外，目前缺乏明确的监测策略，尤其是在使用这些不同的再平衡药物之时。

最后，似乎有机会扩大这些药物的适应症范围，不仅用于治疗血友病患者，也用于治疗任何患有出血性疾病的人员。

综合적인 혈우병 치료에 대한 새로운 치료법의 통합

血友病新疗法的研发进展迅速：治疗血友病的拟定方法

医学双博士 *吴润晖* :

在治疗血友病患者时，医护人员应首先考虑那些能够通过治疗恢复止血平衡的患者。狭义地来讲，这方面的治疗选择应参考非因子疗法，如 *fitusiran* 和 *TFPI*；广义地来讲，它们是指将被削弱的凝血能力恢复到正常水平的任何治疗方法，例如因子浓缩剂（如标准因子 *EHL* 药物）以及基因疗法。技术的不断创新加快了这些新疗法的发展步伐，因此医护人员可以更好地管理血友病并优化患者的治疗效果。^{63,64}

血友病治疗目标：研发新药以满足患者需求

医学双博士 *吴润晖* :

虽然这些新的治疗方案正在满足患者的需求，但它们也对血友病的传统疗法做出了必要的补充和改进。随着新型疗法满足现有需求，患者将产生之前未被认识到的需求，从而推动血友病治疗的持续创新和升级。⁶⁵

血友病治疗的一个重要目标是逐渐过渡，从预防过早死亡和生存，到通过将患者恢复到正常的凝血状态来优化其健康状态。⁶⁶ 另一方面，通过由 *HTC* 的多学科团队提供的关怀，预期可以获得最佳治疗效果。² 正如 *Hermans* 和 *Pierce* 所讨论的，最佳疗效包括四个方面的自由：摆脱关节病变、疼痛、出血事件和负担。因此，任何致力于治疗血友病的新疗法都应被用来帮助患者实现所有治疗目标。

血友病患者需要什么？

医学双博士 *吴润晖* :

全球血友病的治疗可分为两种情况：一种是可能出现在完全发达国家的理想情况，另一种是经济和医疗发展较缓慢的发展中国家经常出现的不太理想的情况。⁶⁸

在美国等发达国家，血友病患者更容易获得各种各样符合当前医护标准的传统治疗策略，从而取得更好的临床结果。在某项描述 1999-2021 年美国医护人员治疗血友病的处方趋势的研究中，A 型血友病和 B 型血友病的高剂量

因子预防性治疗 (>40 单位/kg) 处方分别增加了 29.3% 和 65.3%。此外, 94.7% 的医护人员声称存在抑制物的 A 型血友病儿童患者开具了艾美赛珠 (一种非因子预防药物), 91.4% 的医护人员声称存在抑制物的 A 型血友病成人患者开具了该药物。最后, 大多数处方者都“至少在某个时候”向患者推荐了基因疗法。⁶⁹

然而, 在经济和医疗发展有限的发展中国家, 传统疗法不足以实现治疗目标。根据中国中度至重度 A 型血友病儿童的患者报告结果数据, 86.2% 的不存在抑制物的患者接受了低剂量或中剂量的预防性治疗, 只有 13.8% 的患者接受了标准的高剂量治疗方案。此外, 对于存在抑制物的患者, 几乎 100% 的患者都接受了低剂量的免疫耐受诱导治疗。⁷⁰

创新疗法满足了患者的临床需求

医学双博士吴润晖:

许多发展中国家治疗血友病患者的治疗方案有限, 因为该国的经济和整体医疗基础设施导致临床需求尚未得到满足。因此, 包括使用预防性药物的理想创新疗法既要满足血友病患者的临床需求, 又要满足状况不佳的患者的需求。例如, EHL 药物减少了所需的注射次数, 从而降低了总体治疗成本。²⁵ 艾美赛珠和 fitusiran 等再平衡药物进一步减少了所需的注射次数, 并优化了血友病治疗的长期成本效益比。^{71,72} 最后, 尽管前期成本很高, 但基因治疗有可能治愈患者, 无论患者是患上 A 型血友病还是 B 型血友病。⁷³

这里讨论的所有疗法实际上都增加了全球性治疗需求, 但它们也为发展中国家提供了实现血友病治疗公平的机会, 改善了全球患者的治疗效果。⁶⁸

因此, 当新的治疗技术获得批准或授权以后, 在从研发阶段逐步走向市场时, 医护人员应充分考虑其应用的深度和广度。此外, 对于研究人员来说, 这些创新应该满足现有治疗领域尚未满足的临床需求, 并为充分利用现有治疗方法的患者提供新的机遇。

使用 fitusiran 的综合考虑因素

医学双博士吴润晖:

使用任何新药物时, 必须让 HTC 的多学科护理团队了解这些新疗法的给药方法和安全因素。例如, fitusiran 是每月通过皮下注射给药的 siRNA 药物, 它是适用于血友病患者的新型疗法。⁵⁵ 在批准使用该药物之前, 医护人员应了解适用的临床试验以及如何在临床实践中使用 fitusiran 之类的新药物。他们还必须了解其作用机制以及这些新药物如何在体内生效, 为此, 可以查看实验数据和/或预测性建模数据。要想更深入地接受教育, 也应该与研究人员进行深入讨论, 参加自身所在组织或 HTC 在专家指导下提供的教育活动, 以确保所有工作人员都理解并正确地采用新疗法。

基因治疗的综合考虑因素

医学双博士吴润晖:

例如, 让工作人员了解血友病也包括了解基因治疗的基本知识。随着 valoctocogene roxaparvovec 最近获准用于治疗 A 型血友病患者, 医护人员必须了解基因治疗的基本知识, 以及其使用在临床前安全性和有效性方面的局限性。

⁷³ 确定谁有可以在您的 HTC 中接受基因治疗, 并向所有工作人员强调长期数据收集的重要性。

安全探究：我们可以从 Fitusiran 研究的阶段性成果中学到什么？

医学双博士吴润晖：

关于使用新疗法的教育应从临床研究和试验数据入手。一方面，通过全球多中心临床研究，我们可以了解这些新疗法在运用于不同患者群体时可能存在的差异性。另一方面，在将产品投放市场之前，世界各地的许多医护人员都可以获得使用该药物的亲身经验，从而帮助他们更深入地了解任何特殊特性和使用要点。这以实时方式提供了重要的技术和背景知识教育，有助于新药正式上市后在临床实践中顺利地采纳和推广它们。

安全探究：我们可以从 Fitusiran 研究的阶段性成果中学到什么？

医学双博士吴润晖：

以 fitusiran 为例，参与该药物每个研发阶段的国家和 HTC 对于 HCP 教育都至关重要。2017 年 9 月，II 期研究因致命的血栓事件而暂停，然后在修订了方案并更新了临床资料之后才恢复这项研究，这个例子就证明了这一点。2020 年 10 月，由于存在非致命性血管血栓事件的风险（见表），II 期试验被叫停。在修订了方案并更新了临床资料之后，该试验于 2020 年 12 月恢复。

安全探究：我们可以从 Fitusiran 研究的阶段性成果中学到什么？

医学双博士吴润晖：

随着这些 HTC 在整个开发过程中取得阶段性研究成果（包括在期刊上发表他们的研究结果），医护人员可以更好地了解临床试验的曲折过程，例如安全性数据如何影响他们的患者，以及试验暂停、方案修改和试验重启的原因。⁷³ 因此，医护人员会了解 fitusiran，这会让他们在临床实践中自信地使用这种新疗法。

研发：艾美赛珠上市后的临床研究正在补充直接证据

医学双博士吴润晖：

艾美赛珠是一种新疗法，已被 FDA 批准用于常规预防性治疗，以预防或减少 A 型血友病成人和儿童患者的出血，而无论其抑制物的状况如何。研发该药物旨在满足患者的需求，以便在确定哪种给药方案最适合他们时允许大家共同做出决策。³¹

艾美赛珠上市后的许多临床研究正在进行中，已提供在日常临床实践中使用该药物的证据。例如，在日本开展的若干研究包括：

- TSUBASA，这项观察性研究旨在评估体力活动对接受艾美赛珠治疗的 A 型血友病患者出血事件和安全性的影响⁷⁴
- AOZORA，这项开放式研究旨在评估接受艾美赛珠治疗且体内不存在 FVIII 抑制物的 A 型血友病儿童患者的长期安全性和关节健康⁷⁵
- AKATSUKI，这项前瞻性研究旨在评估体内存在 FVIII 抑制物的 A 型血友病患者在接受免疫耐受诱导治疗以后再接受艾美赛珠治疗的安全性⁷⁶
- AGEHA，这项前瞻性研究旨在评估艾美赛珠在治疗获得性 A 型血友病患者时的疗效和安全性⁷⁵

- **UNEBI**，这项前瞻性研究旨在评估同时使用艾美赛珠与旁路药物来治疗体内存在抑制物的 A 型血友病患者时的整体凝血功能⁷⁷

总之，必须要让所有护理团队更深入地参与新药研发过程的每个阶段。这将有助于医护人员更好地了解如何有效地使用新的治疗方法和技术，避免患者出现安全问题，并摸索新的应用。

虽然基因治疗是具有治疗效果的新技术，但适合使用该疗法的患者非常有限。

医学双博士吴润晖：

接下来，我将讨论医护人员如何最恰当地鉴定哪些患者将从临床试验中受益并有资格参加临床试验。确定符合临床试验报名条件的患者是必要之举。必须为正在接受评估的治疗方法选择合适的患者。例如，尽管基因治疗被广泛认为是 A 型血友病患者的治愈方案和终极治疗方案，但这些临床试验由于其严格的入选和落选标准而存在若干不足之处，例如年龄（无儿童）、抑制物状况、性别、现有的腺相关病毒抗体，以及此前未充分接受过治疗。如果该疗法获得批准，这些不足之处将进一步影响患者，因为满足根据试验信息而确立的入选要求并能够承受手术的患者数量有限。^{78,79}

局限性、不确定的疗效和高成本：平衡基因治疗的风险与益处

医学双博士吴润晖：

在挑选基因治疗的理想患者时，关键的考虑因素包括其在临床实践中的局限性和对患者的经济影响。临床试验中存在着严峻挑战，这些挑战导致治疗存在重要限制，包括长期数据中的持久性和表达的变异性以及安全性问题（例如，输注反应和肝损伤）。⁸⁰ 此外，基因治疗对患者造成严重的经济影响，这可能成为患者采用这种新治疗选项的重要障碍。⁸¹

艾美赛珠：节省费用的平衡之道

医学双博士吴润晖：

相比之下，艾美赛珠有可能让先前未接受治疗的重度血友病患者推迟大约 13 年才会在体内产生 FVIII 抑制物，从而为医疗保健系统和患者节省了成本。此外，该疗法可为每位患者（在 20 年期间）节省约 200 万美元的成本，因为它减少了突破性出血，也减少了对免疫耐受诱导治疗的需求。最后，由于使用艾美赛珠，就不再需要通过手术植入中心静脉通路装置（对于儿童患者来说尤其如此），从而减少了需要住院治疗的严重出血事件。

由于艾美赛珠在有效性、安全性和用药便利性方面的优势，以及其自身的高获取成本，在过去几年中，这种疗法的使用率迅速增长了。⁸²

在临床试验中，对合适患者的选择是双向的——既要选择适合患者的新型疗法，也要选择适合新型疗法的患者。因此，就像艾美赛珠，新药和新技术必须满足这些要求，才能运用于临床实践中。

许多患者由于各种限制而无法接受基因治疗

医学双博士吴润晖：

最后，我想讨论多学科护理团队如何消除全球和区域障碍，以便实施血友病的新疗法。

基因治疗需要解决的障碍包括：有资格接受这种治疗的患者数量有限，需要优化现有的基因治疗技术手段，同时，这种治疗的相关成本很高昂。关于严格的患者筛选限制，也有许多尚未解决的问题，特别是需要考虑到必须预防儿童出血，⁸³但基因治疗不适用于儿童。⁸⁴最后，若干长期数据显示，由于肝酶水平升高，基因治疗的疗效以及对糖皮质激素的需求降低了。⁸⁵

这些挑战都是将基因治疗有效纳入临床实践中的重大障碍。此外，这些挑战导致只能选择少数患者进行基因治疗。

为此，世界各地的研发团队正在努力改进这项技术以解决上述问题，确保新的基因治疗方案适合提供更多患者。在幻灯片上，图左侧展示了可应用于儿童群体的新基因编辑方法。然后，右侧是经过工程化改造的方法。经过工程化改造的方法（例如，优化表达盒的编码和调控元件）可实现更高的 FVIII 水平和更低的免疫原性，它们是技术创新的例子，旨在减少基因治疗后的炎症。⁸⁶

标题：扩大艾美赛珠的临床应用

医学双博士吴润晖：

另一方面，艾美赛珠消除了基因治疗需要筛选患者的重大障碍。它还解决了对于不存在 FVIII 抑制剂的血友病A患者而言，传统治疗所面临的无法克服和有限的疗效问题，包括提高了安全性和给药方式，从而提高了患者的整体生活质量。

自 2018 年 FDA 批准以来，艾美赛珠就充分应用于临床实践，效果非常出色，其使用范围正在不断扩大。研究人员正试图根据发展中国家的患者所需的浓度（和较低剂量）来提供这种个体化治疗方案。^{82,87}

结论

医学双博士吴润晖：

总之，使用基因疗法和艾美赛珠等新疗法治疗血友病患者的障碍通常源于治疗成本，即以最低成本获得最好效果。因此，在解决 2 个问题后就可以获得最佳结果。

1. 我们如何才能研发出长期的、有效的、不良事件极少的、便于使用的新疗法或技术？
2. 我们如何才能最大限度地降低这些新疗法或技术的成本？

参考

1. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010;6:37
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition [published correction appears in *Haemophilia*. 2021;27:699]. *Haemophilia*. 2020;26(suppl 6):1-158.
3. MDedge. Nationwide hematologists shortage: what's being done? mdedge.com/hematology-oncology/article/265457/bleeding-disorders/nationwide-hematologists-shortage-whats-being. Accessed March 13, 2024.
4. Okide CC, Eseadi C, Koledoye UL, et al. Challenges facing community-dwelling adults with hemophilia: Implications for community-based adult education and nursing. *J Int Med Res*. 2020;48:300060519862101.
5. Pratap R, Misra M, N V, et al. The existing scenario of haemophilia care in Canada and China - a review. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42:356-364.
6. Lee EKP, Poon P, Yip BHK, et al. Global burden, regional differences, trends, and health consequences of medication nonadherence for hypertension during 2010 to 2020: a meta-analysis involving 27 million patients. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e026582.
7. Muhammad N, Ullah SR, Nagi TK, et al. Factors associated with non-adherence to anti-depressant medication in adults: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15:e37828.
8. Aberhe W, Hailay A, Zereabruk K, et al. Non-adherence to inhaled medications among adult asthmatic patients in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Asthma Res Pract*. 2020;6:12.
9. Ahmed A, Dujaili JA, Jabeen M, et al. Barriers and enablers for adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV/AIDS in the era of COVID-19: a qualitative study from Pakistan. *Front Pharmacol*. 2022;12:807446.
10. Adult Meducation. Overview of medication adherence: where are we today? adultmeducation.com/OverviewofMedicationAdherence_4.html. Accessed March 13, 2024.
11. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1677-1686.
12. Castro HE, Briceño MF, Casas CP, et al. The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014;30:1-11.
13. Mancuso ME, Oldenburg J, Boggio L, et al. High adherence to prophylaxis regimens in haemophilia B patients receiving rIX-FP: evidence from clinical trials and real-world practice. *Haemophilia*. 2020;26:637-642.
14. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Rep*. 2019;92:117-122.
15. du Treil S, Rice J, Leissingner CA. Quantifying adherence to treatment and its relationship to quality of life in a well-characterized haemophilia population. *Haemophilia*. 2007;13:493-501.
16. Duncan NA, Kronenberger WG, Roberson CP, et al. VERITAS-PRN: a new measure of adherence to episodic treatment regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16:47-53.
17. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, et al. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16:247-255.
18. Lindvall K, Colstrup L, Wollter IM, et al. Compliance with treatment and understanding of own disease in patients with severe and moderate haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12:47-51.
19. Lindvall K, Colstrup L, Loogna K, et al. Knowledge of disease and adherence in adult patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16:592-596.
20. Hoefnagels JW, Schrijvers LH, Leebeek FWG, et al. Adherence to prophylaxis and its association with activation of self-management and treatment satisfaction. *Haemophilia*. 2021;27:581-590.
21. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, et al. Practice patterns in haemophilia A therapy -- global progress towards optimal care. *Haemophilia*. 2006;12:75-81.
22. Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(suppl 2):16-22.
23. De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, et al. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia*. 2008;14:931-938.
24. Thornburg CD. Prophylactic factor infusions for patients with hemophilia: challenges with treatment adherence. *J Coagul Disord*. 2010;000:000.

25. Ar MC, Balkan C, Kavaklı K. Extended half-life coagulation factors: a new era in the management of hemophilia patients. *Turk J Haematol.* 2019;36:141-154.
26. Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica.* 2020;105:545-553.
27. von Mackensen S, Kalnins W, Krucker J, et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. *Haemophilia.* 2017;23:566-574.
28. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia.* 2020;26:631-636.
29. Mason JA, Young G. Emicizumab prophylaxis in infants with severe haemophilia A without inhibitors: illustrative real-world cases to support shared decision-making. *Haemophilia.* 2021;27:724-729.
30. Castaman G. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. *Expert Rev Hematol.* 2018;11:673-683.
31. Emicizumab-kxwh [prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc., a Member of the Roche Group; 2023.
32. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies [published correction appears in *Blood*. 2023;142:1329]. *Blood.* 2021;137:2231-2242.
33. Patel AM, Corman SL, Chaplin S, et al. Economic impact model of delayed inhibitor development in patients with hemophilia A receiving emicizumab for the prevention of bleeding events. *J Med Econ.* 2019;22:1328-1337.
34. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, et al. Emicizumab prophylaxis for the treatment of infants with severe hemophilia A without factor VIII inhibitors: results from the interim analysis of the HAVEN 7 study. Presented at: 2022 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 10-13, 2022. Abstract 187.
35. Schmitt C, Adamkewicz JI, Xu J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of emicizumab in persons with hemophilia a with factor VIII inhibitors: HAVEN 1 study. *Thromb Haemost.* 2021;121:351-360.
36. Normahani P, Sounderajah V, Harrop-Griffiths W, et al. Achieving good-quality consent: review of literature, case law and guidance. *BJS Open.* 2020;4:757-763.
37. Willyard C. Thrombosis: balancing act. *Nature.* 2014;515:S168-S169.
38. Chowdary P. Inhibition of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as a treatment for haemophilia: rationale with focus on concizumab [published correction appears in *Drugs*. 2018;78:891]. *Drugs.* 2018;78:881-890.
39. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17:493-508.
40. Verhagen MJA, Valke LLFG, Schols SEM. Thrombin generation for monitoring hemostatic therapy in hemophilia A: a narrative review. *J Thromb Haemost.* 2022;20:794-805.
41. Mast AE, Ruf W. Regulation of coagulation by tissue factor pathway inhibitor: Implications for hemophilia therapy. *J Thromb Haemost.* 2022;20:1290-1300.
42. Kwak H, Lee S, Jo S, et al. MG1113, a specific anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, rebalances the coagulation system and promotes hemostasis in hemophilia. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4:1301-1312.
43. Mancuso ME, Ingham SJM, Kunze M. Befovacimab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody: early termination of the multiple-dose, dose-escalating phase 2 study due to thrombosis. *Haemophilia.* 2022;28:702-712.
44. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood.* 2019;134:1973-1982.
45. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Adv.* 2022;6:3422-3432.
46. Valer Seremetis S, Cepo K, Skovgaard Rasmussen J, et al. Risk mitigation strategy for concizumab clinical trials after pause due to non-fatal thrombotic events. Presented at: 2020 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 5-8, 2020. Abstract 1796.
47. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, et al. Phase 3 trial of concizumab in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med.* 2023;389:783-794.

48. Government of Canada Drug and Health Product Portal. Summary basis of decision for Alhemo. dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SBD1685635290781. Accessed March 13, 2024.
49. KEGG Drug Database. New drug approvals in the USA, Europe and Japan. genome.jp/kegg/drug/br08328.html. Accessed March 13, 2024.
50. Mahlangu JN, Lamas JL, Morales JC, et al. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia. *Br J Haematol*. 2023;200:229-239.
51. Matino D, Acharya S, Palladino A, et al. Efficacy and safety of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe hemophilia without inhibitors: results from the phase 3 basis trial. Presented at: 2023 American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 9-12, 2023. Abstract 285.
52. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran-results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1436-1446.
53. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfus*. 2018;16:457-461.
54. Tiede A. Thromboembolic risks of non-factor replacement therapies in hemophilia. *Hamostaseologie*. 2017;37:307-310.
55. Young G, Lenting PJ, Croteau SE, et al. Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7:100179.
56. Pipe S, Ragni MV, Négrier C, et al. Fitusiran, an RNAi therapeutic targeting antithrombin to restore hemostatic balance in patients with hemophilia A or B with or without inhibitors: management of acute bleeding events. *Blood*. 2019;134(suppl 1):1138.
57. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, et al. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332.
58. Young G, Srivastava A, Kavakli K, et al. Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401:1427-1437.
59. Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, et al. A phase 3 study (ATLAS-PPX) to evaluate efficacy and safety of fitusiran, an siRNA therapeutic, in people with haemophilia A or B who have switched from prior factor or bypassing agent prophylaxis. Presented at: International Society on Thrombosis and Haemostasis 2022 Congress; July 9-13, 2022. Abstract LB 01.1.
60. Pipe S, Srivastava A, Klamroth R, et al. Fitusiran, an investigational siRNA therapeutic targeting antithrombin: analysis of antithrombin levels and thrombin generation from a phase 3 study in people with hemophilia A or B without inhibitors. Presented at: International Society on Thrombosis and Haemostasis 2022 Congress; July 9-13, 2022. Abstract OC 50.2.
61. Baglin T, Huntington JA, Koch A, et al. Serpin-PC in persons with severe hemophilia (PwH): updated results from a multicenter multi-part, first-in-human study. *Blood*. 2023;142(suppl 1):2619.
62. Baglin T, Koch A, Mocanu I, et al. SerpinPC in persons with severe hemophilia (PwH): updated results from a multi-center, multi-part, first-in-human study. Presented at: European Association for Haemophilia and Allied Disorders 2024 Congress; February 6-9, 2024. Abstract OR11.
63. Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges [published correction appears in *Blood*. 2018;131:2995]. *Blood*. 2017;130:2251-2256.
64. US Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of hemophilia. cdc.gov/ncbddd/hemophilia/treatment.html. Accessed March 13, 2024.
65. Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Emerging therapies for hemophilia: controversies and unanswered questions. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-489.
66. Skinner MW, Nugent D, Wilton P, et al. Achieving the unimaginable: health equity in haemophilia. *Haemophilia*. 2020;26:17-24.
67. Hermans C, Pierce GF. Towards achieving a haemophilia-free mind. *Haemophilia*. 2023;29:951-953.
68. Ghosh K, Ghosh K. Management of haemophilia in developing countries: challenges and options. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32:347-355.
69. Curtis R, Roberts JC, Crook N, et al. Trends in prescribing practices for management of haemophilia: 1999-2021. *Haemophilia*. 2023;29:761-769.

70. Guan T, Ai D, Zhao N, et al. Treatment-related outcome from patient report outcome (PRO) of children with severe and moderate hemophilia A in China: an analysis report of registration data from patient organization "hemophilia home care center". *Haemophilia*. 2023;29:1467-1474.
71. Ellsworth P, Ma A. Factor-mimetic and rebalancing therapies in hemophilia A and B: the end of factor concentrates? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021:219-225.
72. Cortesi PA, Castaman G, Trifirò G, et al. Cost-effectiveness and budget impact of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors. *Thromb Haemost*. 2020;120:216-228.
73. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022:569-578.
74. Nogami K, Fujii T, Sawada A, et al. Association of physical activity with bleeding events and safety in patients with haemophilia A starting emicizumab prophylaxis: an interim analysis of the TSubASA study. *Int J Hematol*. 2024;119:14-23.
75. Shima M, Amano K, Ogawa Y, et al. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2023;21:534-545.
76. Matsushita T, Suzuki N, Nagao A, et al. AKATSUKI study: a prospective, multicentre, phase IV study evaluating the safety of emicizumab under and immediately after immune tolerance induction therapy in persons with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors. *BMJ Open*. 2022;12:e057018.
77. Ogiwara K, Taki M, Suzuki T, et al. Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2022;12:e056922.
78. Leebeek FWG, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood*. 2021;138:923-931.
79. Krumb E, Lambert C, Hermans C. Patient selection for hemophilia gene therapy: real-life data from a single center. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5:390-394.
80. Chou SC, Hsu YC, Lin SW. Gene therapy for hemophilia, a clinical viewpoint. *J Formos Med Assoc*. 2023;122:1101-1110.
81. Bolous NS, Chen Y, Wang H, et al. The cost-effectiveness of gene therapy for severe hemophilia B: a microsimulation study from the United States perspective. *Blood*. 2021;138:1677-1690.
82. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia*. 2022;28(suppl 4):103-110.
83. Bertamino M, Riccardi F, Banov L, et al. Hemophilia care in the pediatric age. *J Clin Med*. 2017;6:54.
84. National Bleeding Disorders Foundation. Frequently asked questions. hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/treatment/future-therapies/frequently-asked-questions. Accessed March 13, 2024.
85. Valentino LA, Kaczmarek R, Pierce GF, et al. Hemophilia gene therapy: first, do no harm. *J Thromb Haemost*. 2023;21:2354-2361.
86. Butterfield JSS, Hege KM, Herzog RW, et al. A molecular revolution in the treatment of hemophilia. *Mol Ther*. 2020;28:997-1015.
87. Patil R, Shanmukhaiah C, Gogtay NJ, et al. Low-dose emicizumab prophylaxis in patients with severe hemophilia A: a retrospective study bringing new hope for our patients. *J Thromb Haemost*. 2023:S1538-7836(23)00925-X.