



Review: Comparison of Extended Half-Life (EHL) to Standard Half-Life (SHL) Replacement Therapy in Hemophilia - Real-World Evidence Study

Agriawan Sudirman*¹, Suharjono¹, Ahmad Nasir¹, & Rudi Safarudin^{2,3}

¹Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

²School of Pharmacy, West Virginia University, School of Pharmacy, Morgantown, West, Virginia, USA

³Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Tadulako, Palu, Sulawesi Tengah, Indonesia

ABSTRACT: Hemophilia is a common hereditary coagulation blood disorder due to the deficiency in clotting factor activities. Among all treatments, standard half-life (SHL) and extended half-life (EHL) factor replacement products are the most commonly used. This study aimed to review real-world evidence on the comparison of EHL and SHL. A literature search was conducted in PubMed and google scholar published from 2017 to 2021. There were ten articles that met the criteria. Based on the results extracted, the total proportion of patients using EHL factor concentrates for both on-demand, and prophylactic factor replacement therapy increased. Recent evidence reveals that EHL may reduce the number of infusions, increase factor trough levels, and substantially decrease the annual bleeding rate. Efficacy-wise, EHLs unquestionably perform better than SHLs; however, the EHL products seem too expensive to be utilized as the primary standard of care for hemophilia. The economic aspect of replacement factor switching still requires more in-depth studies.

Keywords: EHL; extended half-life; hemophilia; SHL; standard half-life.

ABSTRAK: Hemofilia merupakan kelainan genetik yang diakibatkan oleh kurangnya faktor pembekuan darah. Hemofilia dibagi menjadi dua yaitu hemofilia A dan hemofilia B. Terapi yang paling umum digunakan pada penyandang hemofilia yaitu *standard half-life* (SHL) *factor replacement products* dan *extended half-life* (EHL) *factor replacement products*. Review ini bertujuan untuk membandingkan antara SHL dan EHL berbasis *real-world evidence*. Penelusuran literatur dilakukan di *PubMed* dan *google scholar* dengan literatur terbaru yang dipublikasikan pada tahun 2017 sampai 2021. Terdapat 10 artikel yang memenuhi kriteria. Berdasarkan hasil sintesis, proporsi total pasien yang menggunakan EHL baik untuk terapi awal maupun penggantian terapi mengalami peningkatan. Selain itu, bukti terbaru mengungkapkan bahwa EHL dapat mengurangi jumlah infus, meningkatkan jumlah konsentrat faktor pembekuan darah, dan mengurangi tingkat perdarahan tahunan pada pasien hemofilia. Dari segi efikasi EHL memiliki potensi lebih baik dari dengan SHL, namun produk EHL dinilai terlalu mahal untuk digunakan sebagai standar utama perawatan hemofilia, sehingga masih memerlukan kajian yang lebih mendalam dari aspek ekonomi.

Kata kunci: EHL; extended half-life; hemofilia; SHL; standard half-life.

Pendahuluan

Hemofilia adalah kelainan genetik yang sering diakibatkan oleh defisiensi atau kekurangan faktor pembekuan darah, yang menyebabkan proses pembekuan darah menjadi lambat. Penyakit ini sering terjadi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Di Amerika Serikat, jumlah penyandang hemofilia pada laki-laki saat ini berkisar antara 30.000 sampai 33.000 orang, diperkirakan ada 12 kasus per 100.000 untuk hemofilia A dan 3,7 kasus per 100.000 untuk hemofilia B. Kejadian hemofilia pada bayi laki-laki akan ditemukan di setiap 5.617 kelahiran untuk hemofilia A dan 19.283 untuk hemofilia B. Diantara semua laki-laki dengan hemofilia, sekitar 4 dari 10 penyandang

memiliki tingkat keparahan yang berat. Ras kulit putih lebih cenderung menderita penyakit langkah ini, diikuti oleh Hispanik, *African American*, dan Asian [1].

Dalam kebanyakan kasus, hemofilia disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode salah satu faktor pembekuan darah yang terjadi pada kromosom X dan bersifat resesif, biasanya terjadi pada laki-laki, dan perempuan merupakan *carrier* atau pembawa [1]. Orang yang memiliki kekurangan faktor pembekuan darah di faktor 8 (FVIII) diklasifikasikan sebagai hemofilia A, sedangkan mereka yang memiliki kekurangan di

Article history

Received: 03 Maret 2022

Accepted: 09 Nov 2022

Published: 30 Des 2022

Access this article



*Corresponding Author: Agriawan Sudirman

Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Jl. Airlangga No.4- 6, Airlangga, Kec. Gubeng, Kota Surabaya, Jawa Timur, 60115 | Email: agriawan.sudirman-2020@ff.unair.ac.id

faktor 9 (FIX) diklasifikasikan sebagai hemofilia B atau *Christmas disease* [1,2]. Hemofilia dapat dikenali dengan tanda dan gejala seperti keluarnya darah terus menerus setelah cedera, perdarahan berulang setelah perdarahan pertama, mudah memar, dan perdarahan berkepanjangan. Tempat perdarahan biasa terjadi di otot, sendi, kepala, leher, tenggorokan, atau abdomen [2].

Sejak tahun 1992, para ilmuwan telah menemukan faktor rekombinan baru yang dikembangkan dari media kultur sel [3]. Temuan ini terus dikembangkan yang melahirkan produk konsentrat faktor pembekuan dengan waktu paruh standar atau *standard half-life* (SHL) yang menjadi terapi utama pada pasien hemofilia [4], seiring berkembangnya waktu pengembangan terus dilakukan pada produk rekombinan untuk meningkatkan keamanan dan kenyamanan pada pasien hemofilia yang melahirkan produk konsentrat faktor pembekuan waktu paruh panjang atau *extended half-life* (EHL) [4,5].

Penggunaan produk SHL masih banyak digunakan sebagai terapi standar pada penyandang hemofilia, ternyata menimbulkan beberapa masalah, hal ini dikaitkan dengan frekuensi pemberian yang lebih sering dibandingkan dengan EHL sehingga menyebabkan ketidaknyamanan atau nyeri, usaha yang berlebihan (seperti menyita waktu penyandang), risiko peradangan pembuluh darah (frekuensi penyuntikan dengan jarum) dan kepatuhan yang rendah [6,7]. Oleh karena itu dilakukan review yang bertujuan untuk membandingkan penggunaan antara produk EHL dan SHL berbasis *real-world evidence* (RWE). RWE merupakan bukti klinis mengenai penggunaan dan potensi manfaat atau risiko produk medis yang bersumber

dari analisis *real-world data* (RWD) yang dihasilkan dari desain studi atau analisis yang berbeda [8].

Metode Penelitian

Pencarian Literatur

Penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan database elektronik seperti *PubMed* dan *google scholar* dengan menggunakan kata kunci *hemophilia*, *Standard Half-Life*, *Extended Half-Life*, *Factor replacement*. Literatur yang digunakan merupakan artikel lengkap berbahasa Inggris dengan rentang waktu publikasi 5 tahun terakhir pada periode tahun 2017 sampai 2021.

Kriteria Seleksi

Kriteria inklusi yang dimasukkan dalam kajian artikel apabila memenuhi kriteria inklusi seperti studi berbasis *real-world evidence*, dipublikasikan dengan rentang 5 tahun terakhir, artikel memuat pembahasan terkait hemofilia, SHL, dan EHL. Kriteria eksklusi yaitu artikel yang tidak berbasis *real-world evidence*.

Hasil dan Diskusi

Telah ditetapkan bahwa standar perawatan untuk mengobati dan mencegah hemofilia untuk mencegah kejadian perdarahan dan komplikasi diperlukan pemberian konsentrat faktor pembekuan sebagai *replacement therapy* (terapi pengganti) secara intravena dengan pemberian berkala [2]. *Replacement therapy* dapat diberikan baik secara *on demand* atau sebagai profilaksis, walaupun terapi profilaksis

Tabel 1. Artikel SHL dan EHL berbasis *real-world evidence* dalam 5 tahun terakhir

No	Cakupan Negara	Penulis	Tahun	Judul	Outcome	RWE Tools
1	Europe	Peyvand et al.[10]	2019	<i>Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres</i>	Sebesar 65 % penggantian dari FC ke EHL dengan alasan pengurangan jumlah infus dan tingkat kejadian perdarahan.	<i>Survey data</i>
2	US	Schwartz et al.[11]	2018	<i>The impact of extended half-life versus conventional factor product on hemophilia caregiver burden</i>	Caregiver yang merawat pasien dengan menggunakan EHL memiliki beban emosional lebih rendah dan praktis karena pengurangan frekuensi infus.	<i>Web-based survey data</i>
3	US	Tortella et al.[12]	2018	<i>Real-World Analysis of Dispensed IUs of Coagulation Factor IX and Resultant Expenditures in Hemophilia B Patients Receiving Standard Half-Life Versus Extended Half-Life Products and Those Switching from Standard Half-Life to Extended Half-Life Products</i>	Pengeluaran biaya penggunaan produk EHL lebih tinggi dibandingkan dengan SHL.	<i>Claim Databases (Optum and Truven)</i>

No	Cakupan Negara	Penulis	Tahun	Judul	Outcome	RWE Tools
4	Germany	Mackensen et al. [13]	2017	<i>Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates</i>	Sebesar 59,5 % pasien akan bersedia beralih ke produk EHL dengan alasan keamanan dan frekuensi suntikan.	<i>Focused Survey data and expert meeting/consensus</i>
5	US	Croteau et al. [14]	2019	<i>Regional variation and cost implications of prescribed extended half-life factor concentrates among U.S. Haemophilia Treatment Centres for patients with moderate and severe haemophilia</i>	Tren permintaan penggunaan produk EHL mengalami peningkatan sebesar 10-20% pada berbagai usia.	<i>ATHN database</i>
6	US	Chhabra et al. [15]	2020	<i>Real-world outcomes associated with standard half-life and extended half-life factor replacement products for treatment of haemophilia A and B</i>	Produk EHL menunjukkan tingkat keamanan dan efektivitas pada episode perdarahan, serta kepatuhan walaupun tidak terlihat perbedaan secara bermakna dengan produk SHL pada pasien.	<i>Claim Databases (Optum and Truven)</i>
7	US	Chhabra et al. [16]	2018	<i>Real-World Analysis of Dispensed International Units of Coagulation Factor VIII and Resultant Expenditures for Hemophilia A Patients: A Comparison Between Standard Half-Life and Extended Half-Life Products.</i>	Pengeluaran dan jumlah international unit (IU) pada produk EHL lebih tinggi dibandingkan dengan produk SHL pada pasien hemofilia A.	<i>Claim Databases (Optum and Truven)</i>
8	UK	Benson et al. [17]	2021	<i>Long-Term Outcomes of Previously Treated Adult and Adolescent Patients with Severe Hemophilia A Receiving Prophylaxis with Extended Half-Life FVIII Treatments: An Economic Analysis from a United Kingdom Perspective</i>	Produk EHL yaitu turoctog alfa pegol dikaitkan dengan perdarahan kumulatif lebih sedikit, biaya produk dan sumber daya yang lebih rendah dibandingkan dengan produk EHL lainnya.	<i>Patient population data from the pathfinder 2 Phase III clinical trial</i>
9	Germany	Oldenburg et al. [18]	2019	<i>Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended half-life rIX-FP compared to prior drug therapy</i>	Penggunaan produk EHL menunjukkan tren penurunan terkait tingkat perdarahan tahunan dibandingkan dengan terapi sebelumnya yaitu SHL.	<i>E-health record</i>
10	Italy	Bullement, Ash, et al. [19]	2020	<i>Cost-Effectiveness Analysis of Recombinant Factor VIII Fc-Fusion Protein (rFVIII-Fc) for the Treatment of Severe Hemophilia A in Italy Incorporating Real-World Dosing and Joint Health Data</i>	Produk EHL FVIII lebih <i>cost effectiveness</i> dibandingkan dengan SHL FVIII yang dikaitkan dengan penghematan biaya per pasien sekitar 1,3 juta euro.	<i>E-health record</i>

RWE: *Real-World Evidence*

merupakan pilihan utama bagi penyandang hemofilia A berat [\[2,9\]](#). Terdapat dua jenis *replacement therapy* yang dikenal saat ini, SHL yang memiliki waktu paruh sekitar 8-12 jam untuk faktor VIII (FVIII) dan 18-40 jam untuk faktor IX (FIX), sedangkan EHL memiliki waktu paruh sekitar 1,5 kali lebih lama dibandingkan dengan waktu paruh SHL FVIII dan 5 kali lebih lama dibandingkan dengan waktu paruh SHL FIX [\[10\]](#).

Kajian literatur berbasis *real-world evidence* yang dilakukan untuk membandingkan antara EHL dan SHL didapatkan 10 artikel yang memenuhi kriteria yang dicantumkan dalam [Tabel 1](#). Berdasarkan kajian sebanyak 1 artikel yang membandingkan kelebihan dan kekurangan masing-masing produk EHL dan SHL secara umum yang dicantumkan dalam [Tabel 2](#). Sebanyak 2 artikel yang membahas terkait penggunaan dan penggantian terapi

Tabel 2. Perbedaan antara terapi *factor replacement* [10,20]

	Produk SHL	Produk EHL
Keuntungan	<ul style="list-style-type: none"> Penggunaannya sudah terbukti sudah lama dengan sejumlah penelitian pendukung Safety (dibandingkan dengan produk sebelumnya) Terbukti efektif untuk profilaksis, dan pengobatan <i>on demand</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Frekuensi pemberian lebih sedikit dengan efikasi yang serupa dibandingkan dengan SHL Safety (dibandingkan dengan produk sebelumnya) Terbukti efektif untuk profilaksis, dan pengobatan <i>on demand</i>
Kerugian	<ul style="list-style-type: none"> Beban pengobatan dinilai tinggi Timbulnya inhibitor Dari aspek biaya dinilai mahal 	<ul style="list-style-type: none"> Beban pengobatan yang lebih rendah (namun masih dinilai cukup tinggi) Timbulnya inhibitor Lebih mahal dibandingkan dengan SHL

SHL menjadi EHL. *Annual bleeding rate* (ABR) atau angka perdarahan per tahun yang diakibatkan kedua produk tersebut dan perbandingan efikasi antara konsentrat faktor EHL dan SHL yang dicantumkan dalam [tabel 3](#) sebanyak 2 artikel, dan sebanyak 4 artikel yang membahas tentang aspek ekonomi dari peralihan penggunaan SHL ke EHL, serta 1 artikel membahas rinci terkait aspek farmakoeкономи dari kedua penggunaan produk tersebut.

Pada [Tabel 2](#) di bawah ini menunjukkan perbandingan antara produk EHL dan SHL baik FVIII maupun FIX dalam cakupan di United States dan Europe yang diperoleh dari hasil kajian literatur terbaru dalam 5 tahun terakhir.

Berdasarkan penelitian yang dipublikasikan, ditemukan bahwa pada tahun 2018 persentase penerimaan produk EHL yang sangat tinggi berasal dari pasien dan orang tuanya. Peyvandi *et al* menggambarkan bahwa lebih dari 65% dari pusat pengobatan hemofilia Eropa atau *the European hemophilia treatment centers* (HTCs) telah memanfaatkan penggantian dari konsentrat faktor atau *Factor concentrate* (FC) ke EHL dalam mengobati hemofilia A dan B [10]. Dalam survei yang melibatkan pasien dan orang tua dari penyandang hemofilia di wilayah DACH (Germany (D), Austria (A), dan Switzerland (CH), dari studi menyebutkan, meskipun orang dengan hemofilia umumnya puas dengan konsentrat faktor mereka saat ini, sebanyak 59,5% akan bersedia untuk beralih dari FC ke produk EHL dengan asumsi tingkat keamanan yang sama namun waktu paruh diperpanjang sehingga mengurangi

frekuensi terapi yang dilakukan menjadi berkurang [10,13]. Hal ini diharapkan bahwa EHL akan mengurangi frekuensi penggunaan infus, dan meningkatkan kualitas hidup pasien [13]. Selama 18 bulan pengamatan jumlah pasien yang terdata dalam *American Thrombosis and Hemostasis Network* (ATHN) yang menggunakan produk konsentrat faktor EHL untuk terapi *on-demand* dan profilaksis mengalami peningkatan, dimana penggunaan EHL FVIII dan FIX secara keseluruhan meningkat dari 9% menjadi 21% dan dari 14% menjadi 27%. Meskipun penggunaan SHL FVIII masih mendominasi untuk profilaksis pada pasien hemofilia A, disisi lain penggunaan EHL FIX untuk profilaksis melebihi penggunaan SHL pada pasien hemofilia B [14,21]. Keberhasilan tren positif ini didukung oleh profil farmakokinetik EHL yang dinilai lebih baik dibandingkan dengan SHL, hal ini dikaitkan dengan terapi *on-demand* dan profilaksis dapat disesuaikan dengan kebutuhan individu pasien berdasarkan profil farmakokinetik, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien yang lebih baik [22].

Bukti terbaru mengungkapkan bahwa penggantian ke konsentrat faktor EHL dapat mengurangi jumlah infus, meningkatkan jumlah konsentrat faktor pembekuan, dan menurunkan angka kejadian ABR, pada [Tabel 3](#) ditampilkan secara rinci perbandingan antara konsentrat faktor EHL dengan SHL.

Dari segi efikasi EHL memiliki potensi lebih baik dibandingkan dengan SHL. Namun, produk EHL tampaknya terlalu mahal untuk digunakan sebagai

Tabel 3. Efikasi produk EHL FVIII dan FIX dibandingkan dengan SHL [20,17,18]

	EHL FVIII	EHL FIX
Waktu paruh	1.5-1.6 kali lipat meningkat	3-6 kali lipat meningkat
Jumlah infus	Pengurangan 30-35% jumlah infus	Pengurangan 50% jumlah infus
Kadar	1-3 IU/dL kali lipat meningkat	5-10 IU/dL kali lipat meningkat
Potensi klinis	Tingkat keparahan dari kondisi pasien dengan hemofilia berat dapat diubah menjadi fenotipe sedang.	Pasien dengan hemofilia berat dapat diubah menjadi fenotipe ringan.

Semua angka di atas dibandingkan dengan produk SHL dari konsentrat faktor tersebut.

standar utama perawatan hemofilia. Berdasarkan studi dari dua database (*Optum dan Truven Health MarketScan*) saat membandingkan biaya pengeluaran periode 3 bulan sebelum dan setelah pasien beralih dari produk SHL ke EHL, didapatkan pengeluaran untuk produk EHL FVIII dan FIX secara konsisten lebih tinggi dibandingkan dengan produk SHL [16,12]. Pembayaran yang dikeluarkan cukup besar dinilai menjadi faktor yang akan mempengaruhi tingkat peralihan dari produk SHL ke EHL, sehingga apabila dilihat dari aspek ini SHL masih menjadi prioritas terapi utama dalam kasus hemofilia [11,15]. Namun, studi terbaru berbasis *real-world evidence* di Italy tentang *cost effective analysis* (CEA) yang membandingkan produk SHL FVIII dan EHL FVIII menunjukkan bahwa produk EHL lebih *cost effectiveness* dibandingkan dengan SHL yang dikaitkan dengan penghematan biaya per pasien sekitar 1,3 juta euro dan peningkatan QALY sebesar 0,39 selama masa hidup [19].

Berdasarkan hasil kajian literatur berbasis *real-world evidence*, ada beberapa area penelitian yang masih perlu dieksplorasi, seperti analisis lebih lanjut dengan jumlah pasien yang lebih besar dan durasi yang lebih lama (>1 tahun) pada penggantian SHL ke EHL, mengevaluasi dampak longitudinal EHL pada tekanan emosional, dan beban pengasuhan, serta masalah pilihan untuk profilaksis mengenai produk pengganti faktor dan produk non-faktor seperti emicizumab masih perlu dikaji lebih dalam.

Kesimpulan

Dari segi efikasi dan keamanan, EHL memiliki potensi yang lebih baik daripada SHL, namun produk EHL dinilai terlalu mahal untuk dijadikan sebagai standar utama perawatan hemofilia, walaupun sudah ada satu penelitian menyebutkan EHL lebih *cost effectiveness* dibandingkan dengan SHL, tentunya masih perlu kajian lebih mendalam untuk skala yang lebih besar.

Referensi

- [1]. A New Study of Hemophilia Occurrence Finds Many More Cases in the United States | CDC [Internet]. [cited 2021 Mar 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/features/keyfinding-hemophilia-occurrence-US.html>
- [2]. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>
- [3]. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: In review. *Pediatr Rev*. 2013;34(7):289–95. <https://doi.org/10.1542/PIR.34-7-289>
- [4]. Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(5):571–6. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381232>
- [5]. Guelcher CJ. Evolution of the treatments for hemophilia. *J Infus Nurs*. 2016;39(4):218–24. <https://doi.org/10.1097/NAN.0000000000000175>
- [6]. Shapiro A, Ragni M, ... RK... of T and, 2014 U. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *Wiley Online Libr*. 2014;12(11):1788–800. <https://doi.org/10.1111/jth.12723>
- [7]. Mahlangu J, Young G, Hermans C, ... VB-, 2018 U. Defining extended half-life rFVIII—a critical review of the evidence. *Wiley Online Libr*. 2018;24(3):348–58. <https://doi.org/10.1111/hae.13438>
- [8]. Li M, Chen S, Lai Y, Liang Z, Wang J, Shi J, et al. Integrating Real-World Evidence in the Regulatory Decision-Making Process: A Systematic Analysis of Experiences in the US, EU, and China Using a Logic Model. *Front Med*. 2021;8:778. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.669509/BIBTEX>
- [9]. MASAC Document 241- Recommendation Concerning Prophylaxis | National Hemophilia Foundation [Internet]. [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-241-recommendation-concerning-prophylaxis>
- [10]. Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, ... AR-, 2019 U. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Wiley Online Libr*. 2019;25(6):946–52. <https://doi.org/10.1111/hae.13834>
- [11]. Schwartz CE, Powell VE, Su J, Zhang J, Eldar-Lissai A. The impact of extended half-life versus conventional factor product on hemophilia caregiver burden. *Qual Life Res*. 2018;27(5):1335–45. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1792-9>
- [12]. Tortella BJ, Alvir J, McDonald M, Spurden D, Fogarty PF, Chhabra A, et al. Real-world analysis of dispensed IUs of coagulation factor IX and resultant expenditures in hemophilia B patients receiving standard half-life versus extended half-life products and those switching from standard half-life to extended half-life products. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(7):643–53. <https://doi.org/10.18553/JMCP.2018.17212>
- [13]. Vo N Mac S, Sen K, Kalnin S W, Krucker J, Weiss J, Ilesbach WM, et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. *Wiley Online Libr*. 2017;23(4):566–74. <https://doi.org/10.1111/hae.13221>
- [14]. Croteau SE, Cheng D, Cohen AJ, Holmes CE, Malec LM, Silvey M, et al. Regional variation and cost implications of prescribed extended half-life factor concentrates among U.S. Haemophilia Treatment Centres for patients with moderate and severe haemophilia. *Haemophilia*. 2019;25(4):668–75. <https://doi.org/10.1111/HAE.13758>
- [15]. Chhabra A, Spurden D, Fogarty PF, Tortella BJ, Rubinstein E, Harris S, et al. Real-world outcomes associated with standard half-life and extended half-life factor replacement products for treatment of haemophilia A and B. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020;31(3):186. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000885>
- [16]. Chhabra A, Fogarty P, (Langhorne BT... C, Pa U, 2018 U. Real-World Analysis of Dispensed International Units of Coagulation Factor VIII and Resultant Expenditures for Hemophilia A Patients: A Comparison Between. *europemc.org*. 2018; Available from: <https://europemc.org/article/med/30309448>
- [17]. Benson G, Morton T, Thomas H, Lee XY. Long-Term Outcomes of Previously Treated Adult and Adolescent Patients with Severe Hemophilia A Receiving Prophylaxis with Extended Half-Life FVIII Treatments: An Economic Analysis from a United Kingdom Perspective. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2021;13:39–51. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S280574>
- [18]. Oldenburg J, Yan S, Maro G, Krishnarajah G, Tiede A. Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended half-life rIX-FP compared to prior drug. *Taylor Fr*. 2019;36(1):9–15. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1662675>

- [19]. Bullement A, Samuel ; McMordie T, Anthony ; Hatswell J, Li N, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Recombinant Factor VIII Fc-Fusion Protein (rFVIII-Fc) for the Treatment of Severe Hemophilia A in Italy Incorporating Real-World Dosing and Joint Health Data. *Pharmacoeconomics-Open*. 2020;4:133–42. <https://doi.org/10.1007/s41669-019-0158-8>
- [20]. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10040):187–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01123-X)
- [21]. Croteau S, the EN-H the official journal of, 2015 undefined. Transition considerations for extended half-life factor products. *europemc.org*. 2015;21(3):285–8. <https://doi.org/10.1111/hae.12683>
- [22]. Mancuso ME, Santagostino E, Bonomi AB, Morfini M, Minno G Di. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. *mdpi.com*. 2017;6(4). <https://doi.org/10.3390/jcm6040039>.



Copyright © 2022 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)