

Registro español de práctica clínica habitual en pacientes con hemofilia A grave previamente no tratados o mínimamente tratados (RePUM-HA)

Spanish registry of real-world clinical practice in previously untreated or minimally treated patients with severe hemophilia A (RePUM-HA)

Rubén Berrueto^{1*}, Manuel Rodríguez-López², Ramiro J. Núñez-Vázquez³, Víctor Jiménez-Yuste⁴ y M.^a Teresa Álvarez-Román⁴

¹Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital San Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu de Barcelona (IRSJD), Esplugues de Llobregat, Barcelona; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Universidad Autónoma, Madrid. España

Resumen

Introducción: El desarrollo de inhibidores frente al factor VIII sigue siendo una complicación relevante en la hemofilia A, especialmente en pacientes previamente no tratados. Los tratamientos no sustitutivos han permitido iniciar la profilaxis primaria en etapas muy precoces, aunque persisten dudas sobre el riesgo de inhibidores tras la exposición tardía a factor VIII, la elección del concentrado y las estrategias de tolerización. **Objetivo:** El objetivo del registro RePUM-HA es generar evidencia de la vida real que permita conocer y consensuar el manejo de estos pacientes en nuestro país. **Material y métodos:** Registro observacional, multicéntrico y nacional, entre 2021 y 2028, que incluye pacientes previamente no tratados y mínimamente tratados (< 5 días de exposición) con hemofilia A grave o moderada, menores de 3 años, sin inhibidores, que comenzaron la profilaxis a partir de 2020. Se recogerán datos clínicos, genéticos, terapéuticos, sangrados, inmunogenicidad y eventos adversos. **Resultados:** Se prevé incluir unos 50 pacientes para evaluar el riesgo de inhibidores, los resultados clínicos y los esquemas profilácticos en la práctica real. **Conclusiones:** Este estudio aportará evidencia para optimizar estrategias y futuras recomendaciones nacionales.

Palabras clave: Hemofilia. Paciente previamente no tratado. Profilaxis. Tratamiento. Inhibidor.

Abstract

Introduction: The development of inhibitors against factor VIII remains a significant complication in hemophilia A, especially in previously untreated patients. Non-replacement therapies have enabled the initiation of primary prophylaxis at very early stages, although uncertainties persist regarding the risk of inhibitor development after late factor VIII exposure, the choice of concentrate, and tolerization strategies. **Objective:** The aim of the RePUM-HA registry is to generate real-world evidence to better understand and reach consensus on the management of these patients in our country. **Material and method:** National,

*Correspondencia:

Rubén Berrueto
E-mail: ruben.berrueto@sjd.es

Fecha de recepción: 06-11-2025
Fecha de aceptación: 11-03-2026
DOI: 10.24875/RHT.25000022

Disponible en línea: 20-04-2026
Hemost Trombos. 2026;3(1):3-10
www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2026 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

multicenter, observational registry running from 2021 to 2028, including previously untreated and minimally treated patients (< 5 exposure days) with severe or moderate hemophilia A, under 3 years of age, without inhibitors, who started prophylaxis after 2020. Clinical, genetic, therapeutic, bleeding, immunogenicity, and adverse event data will be collected. **Results:** Approximately 50 patients are expected to be enrolled to assess inhibitor risk, clinical outcomes, and prophylactic regimens in real-world practice. **Conclusions:** This study will provide evidence to optimize strategies and inform future national recommendations.

Keywords: Hemophilia. Previously untreated patient. Prophylaxis. Therapy. Inhibitors.

Introducción

La hemofilia A es un trastorno congénito ligado al cromosoma X caracterizado por una deficiencia en la síntesis o la función del factor VIII (FVIII) y un fenotipo hemorrágico variable asociado, por lo general, al nivel de gravedad de dicho déficit¹. La existencia de antecedentes familiares puede permitir realizar un diagnóstico prenatal, pero en los casos esporádicos la enfermedad es diagnosticada tras un primer evento hemorrágico después del parto o en los primeros meses de vida². Uno de los sangrados más temidos durante el primer año de vida es la hemorragia intracraneal. Su incidencia es de 2,1 eventos por cada 100 partos en pacientes con hemofilia, pero además este riesgo persiste durante los primeros 12 meses de vida, especialmente en los pacientes que no reciben tratamiento profiláctico^{3,4}.

La profilaxis ha demostrado ser efectiva para disminuir los eventos hemorrágicos en los pacientes con hemofilia, pero el inicio del tratamiento sustitutivo con FVIII en pacientes de muy corta edad conlleva una serie de retos^{5,6}. Por un lado, la administración intravenosa periódica puede requerir la colocación de un catéter venoso central, dada la dificultad de canalizar venas periféricas en los lactantes, sobre todo en los menores de 3-6 meses. Por otra parte, la exposición al FVIII en pacientes con hemofilia A previamente no tratados (PUP, *previously untreated patients*) conlleva el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el FVIII en un 25-40% de los casos⁷. El 79% de los inhibidores se desarrollan durante las primeras 20 exposiciones al FVIII, pero el riesgo persiste al menos hasta las 75 exposiciones⁷. La aparición de inhibidores constituye una complicación grave, ya que estos neutralizan la acción del factor y reducen su eficacia, aumentan la morbilidad y la mortalidad del paciente, y empeoran su calidad de vida^{8,9}. Se ha descrito que la exposición controlada y regular al FVIII en un régimen de profilaxis, especialmente si se inicia de forma temprana, podría reducir el riesgo de desarrollo de inhibidores⁷. Sin embargo, es bien conocida la

existencia de otros factores de riesgo, como son los antecedentes familiares de inhibidores, la necesidad de administrar tratamiento intensivo en las primeras administraciones o la mutación causante de la enfermedad^{2,10}. De hecho, más del 70% de las mutaciones que dan lugar a formas graves de hemofilia A están asociadas a un alto riesgo de desarrollo de inhibidores⁷.

El emicizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, biespecífico, humanizado, aprobado para la profilaxis en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores, de todas las edades. Ejerce su acción mimetizando la acción del FVIII, sirviendo de puente entre el factor IX activado y el factor X con el objetivo de activar este último, y su vía de administración es subcutánea en un régimen de tratamiento semanal, cada 2 o 4 semanas¹¹. Los estudios de registro iniciales demostraron que el emicizumab es seguro y eficaz para prevenir las hemorragias en los pacientes con hemofilia A mayores de 1 año¹², pero existían dudas sobre su efectividad en niños de corta edad debido que los factores XI y X presentan valores fisiológicos disminuidos con respecto al adulto¹³. El estudio HAVEN-7 demostró la seguridad y la eficacia del emicizumab como tratamiento profiláctico en 55 pacientes con hemofilia A menores de 1 año. De hecho, ningún paciente presentó una hemorragia cerebral tras iniciar el tratamiento a una edad media de 5 meses (frente a los 13.1 meses descritos previamente)¹⁴. Estos resultados han permitido que hoy en día se pueda plantear el inicio de la profilaxis primaria a una edad más temprana, inmediatamente tras el diagnóstico¹².

Sin embargo, esta terapia también presenta una serie de limitaciones. La profilaxis con emicizumab reduce las hemorragias espontáneas y graves, pero el riesgo de sangrado no desaparece por completo, tal como se ha descrito en todos los estudios de registro HAVEN y en otros estudios en la vida real^{11,15-17}. Estos episodios hemorrágicos pueden requerir la administración de concentrados de FVIII que, en los PUP y en

los pacientes mínimamente tratados (MTP, *minimally treated patients*), podría tener como consecuencia el desarrollo de inhibidores¹². No obstante, la profilaxis con emicizumab podría alterar la evolución «natural» del desarrollo de inhibidores de la terapia sustitutiva clásica. La profilaxis con terapia sustitutiva implica que los recién nacidos y los lactantes con hemofilia A grave necesiten una media de 1,2 años para alcanzar las 75 exposiciones. Sin embargo, los pacientes que reciben emicizumab podrían necesitar mucho más tiempo, incluso años, antes de alcanzar esas 50-75 exposiciones^{12,18}. Aunque la edad no parece ser un aspecto clave en cuanto al riesgo de desarrollo de inhibidores, el impacto económico de inducir tolerancia inmunitaria en los niños mayores es considerablemente superior. Por lo tanto, existen muchas incertidumbres con respecto a diversas cuestiones, como por ejemplo la necesidad o no de exponer de manera regular al FVIII a pacientes con hemofilia A que inician la profilaxis con emicizumab. La ausencia de consenso en la comunidad científica se puso de manifiesto en una encuesta realizada en 32 centros pertenecientes a PedNet⁸. En 20 de 25 centros, el emicizumab era la opción preferida para iniciar la profilaxis en PUP y MTP, y en la mayoría de los casos (80%) no se administró FVIII de manera concomitante. Otra controversia es el tipo de FVIII que se debe utilizar, especialmente ante la aparición de nuevos productos de vida media extendida y ultraextendida que no se incluyeron en el estudio SIPPET¹⁹. Tampoco existen recomendaciones sobre qué tratamiento continuar una vez alcanzadas esas primeras 20-50 exposiciones⁵. El objetivo del registro RePUM-HA es generar evidencia de la vida real que permita conocer y consensuar el manejo de estos pacientes en nuestro país.

Método

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, multicéntrico, con recogida de datos retrospectiva (desde enero de 2021 hasta octubre de 2025) y prospectiva (desde octubre de 2025 hasta diciembre de 2028) en pacientes PUP y MTP con hemofilia A grave y moderada sin inhibidores que inicien tratamiento profiláctico durante el periodo de estudio en España. Este registro se enmarca dentro de las iniciativas de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

Objetivos

- Objetivo primario: investigar la seguridad y la eficacia de los tratamientos sustitutivo y no sustitutivo utilizados como profilaxis en pacientes PUP o MTP con hemofilia A grave (FVIII: C $\leq$ 1%) o moderada (FVIII: C > 1 hasta $\leq$ 5%) sin inhibidores durante la práctica clínica en un único país.
- Objetivos secundarios:
 - Evaluar la tasa de desarrollo de inhibidores durante el periodo de estudio en una serie de pacientes PUP y MTP bajo tratamiento profiláctico.
 - Evaluar la tasa anual de sangrado en una serie de pacientes PUP y MTP bajo profilaxis durante el periodo de estudio, analizando los episodios que requieran la administración de tratamiento.
 - Evaluar los diferentes enfoques terapéuticos y de seguimiento en relación con el régimen inicial de tolerización con FVIII, el manejo durante las hemorragias y el manejo de cirugías, con el objetivo de diseñar e implementar estrategias de tratamiento uniformes y consensuadas entre los distintos centros del país.

Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con diagnóstico de hemofilia A grave (FVIII < 1%) o moderada (FVIII 1-5%) sin inhibidores al principio del estudio.
 - Pacientes PUP (1-2 exposiciones) o MTP (3-5 exposiciones) que hayan iniciado la profilaxis primaria después del 1 enero de 2020.
 - Edad < 3 años en el momento de inicio de la profilaxis.
 - Registros completos de administración del tratamiento, episodios hemorrágicos, administración de factor de coagulación para el tratamiento de hemorragias y evaluación periódica de inhibidores.
 - Firma del consentimiento informado por parte de los padres, cuidadores o tutores legales.
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión en el momento de iniciar la profilaxis.
 - Pacientes que hayan desarrollado inhibidores antes de comenzar la profilaxis.
 - Pacientes en los que no se pueda obtener el consentimiento informado.
 - Pacientes que participen en un ensayo clínico con tratamiento sustitutivo o no sustitutivo.

Cálculo del tamaño muestral

El número anual de recién nacidos varones en España ha sido de unos 320.000 a lo largo de los últimos años, de los cuales unos 170.000 son varones. La incidencia de hemofilia A es de 1 por cada 5000 varones nacidos vivos, y la de hemofilia A grave es de aproximadamente 1 por cada 16.000; se calcula que un 15% de los pacientes con hemofilia A tienen una forma moderada. Teniendo en cuenta estos datos, podemos estimar unos 10 pacientes con hemofilia A grave por año y 5 pacientes con hemofilia A moderada por año.

Teniendo en cuenta que este registro abarca una representación geográfica de centros en todo el Estado español (véase tabla 1 del material suplementario), incluyendo las principales unidades de referencia y los cuatro centros CSUR, así como el hecho de que no todos los pacientes con hemofilia A moderada recibirán profilaxis, calculamos un total de 12 pacientes/año, lo que conlleva un mínimo de 50-60 pacientes al finalizar el estudio.

Reclutamiento y aspectos éticos

El reclutamiento y el procedimiento de consentimiento se realizarán durante las consultas de seguimiento habituales en la unidad de hemofilia de referencia. En este caso, debido a la edad de los pacientes, sus padres o tutores legales serán informados del estudio. Tras la firma del consentimiento informado se procederá a recopilar los datos de la historia clínica. Los pacientes y sus cuidadores no serán sometidos a ninguna prueba ni cuestionario diferentes de los utilizados en la práctica clínica habitual.

Resultados

Los resultados esperados de este estudio responderán al objetivo principal de evaluar la seguridad (aparición de inhibidores) y la eficacia (tasa anual de sangrado) del tratamiento profiláctico sustitutivo y no sustitutivo en pacientes PUP o MTP con hemofilia A grave ($FVIII \leq 1\%$) o moderada ($FVIII > 1$ hasta $\leq 5\%$) sin inhibidores. Los objetivos secundarios incluyen el manejo de sangrados y cirugías, y los efectos de las estrategias de tolerización.

Variables

Los datos clínicos de los pacientes serán recogidos por el investigador en un cuaderno específico de recogida de datos del estudio, que será

pseudoanonimizado para proteger la identidad del paciente. Se recogerán:

- Datos demográficos: edad (calculada en meses) y sexo.
- Historia clínica:
 - Nivel de gravedad de la hemofilia: moderada o grave.
 - Diagnóstico genético: información relacionada con la mutación detectada.
 - Antecedentes familiares de inhibidores frente al FVIII.
- Historia de tratamiento:
 - Número de exposiciones previas al FVIII: este valor no debe ser superior a 5.
 - Motivo de la administración previa de cada una de las dosis de FVIII recibidas.
 - Tipo de FVIII administrado.
- Tratamiento profiláctico:
 - Edad en el momento de inicio del tratamiento profiláctico.
 - Dosis y régimen del tratamiento administrado.
 - Motivo principal de la elección del tratamiento: preferencia del paciente o cuidador, preferencia del equipo tratante, evitar el desarrollo de inhibidores en pacientes de alto riesgo, prevención de hemorragias, u otros.
- Seguimiento y evaluación (recogida mínima cada 12 meses, preferiblemente cada 6 meses):
 - Edad en el momento del seguimiento.
 - Peso y talla.
 - Dosis y régimen del tratamiento.
- Eficacia del tratamiento:
 - Edad del paciente en el momento del episodio hemorrágico.
 - Episodios hemorrágicos e información respecto a sangrado espontáneo o traumático, localización, gravedad, tratamiento administrado, ingreso hospitalario y citas adicionales para seguimiento.
- Seguridad y tolerabilidad:
 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento: los eventos adversos y los eventos adversos graves se notificarán según el protocolo.
 - Desarrollo de inhibidores: edad en el momento del diagnóstico y número de exposiciones previas al FVIII. Título de inhibidores en el momento del diagnóstico.
 - Adherencia al tratamiento.
- Intervenciones médicas:
 - Cirugías u otros procedimientos invasivos realizados durante el seguimiento.
 - Edad del paciente en el momento de la cirugía o del procedimiento invasivo.

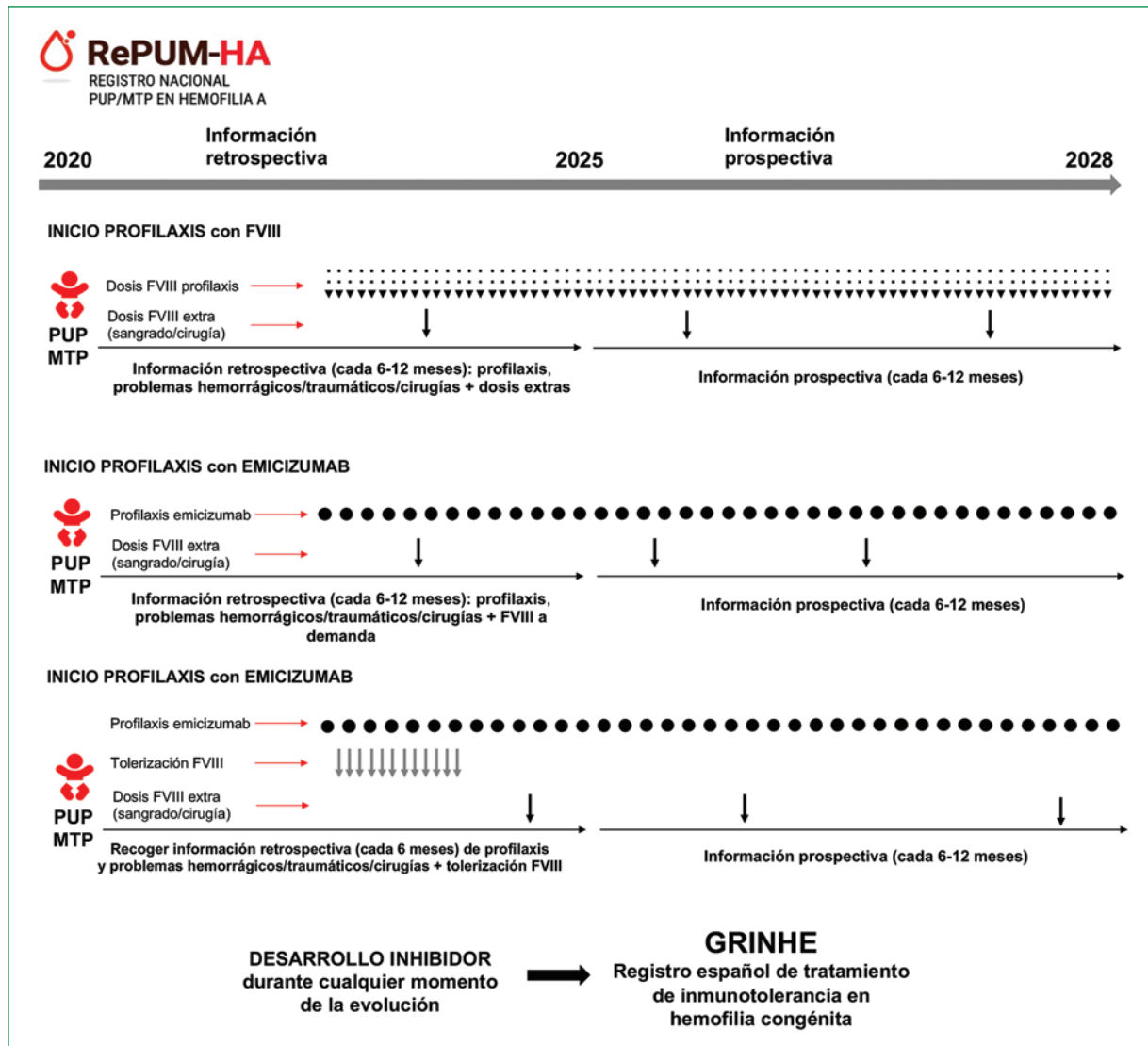


Figura 1. Esquema de recolección de datos retrospectivos y prospectivos en el estudio según el tipo de tratamiento con el que se haya comenzado la profilaxis, el uso de dosis de FVIII para tolerización o el uso de FVIII como dosis extra.

- Administración de FVIII (si fue necesario), número de administraciones y dosis.
- Salud articular (si está disponible):
 - Escala clínica de valoración (*Hemophilia Joint Health Score* [HJHS]).
 - Escala ecográfica de valoración articular: (*Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound* [HEAD-US]).
- Paciente previamente no tratado (PUP): paciente que no ha recibido FVIII o que ha recibido solo una o dos dosis.
- Paciente mínimamente tratado (MTP): paciente que ha recibido tres a cinco dosis de FVIII.
- Inhibidores: presencia de anticuerpos neutralizantes frente al FVIII determinada según el método de Bethesda modificado y con un valor > 0.6 unidades Bethesda.
- Valoración de la adherencia al tratamiento: buena (80-100%), moderada (65-80%) o mala (< 65%), determinada por la información aportada por el paciente o por registros indirectos de farmacia.

Definiciones

- Hemofilia A grave: déficit de FVIII < 1%²⁰.
- Hemofilia A moderada: déficit de FVIII del 1-5%²⁰.

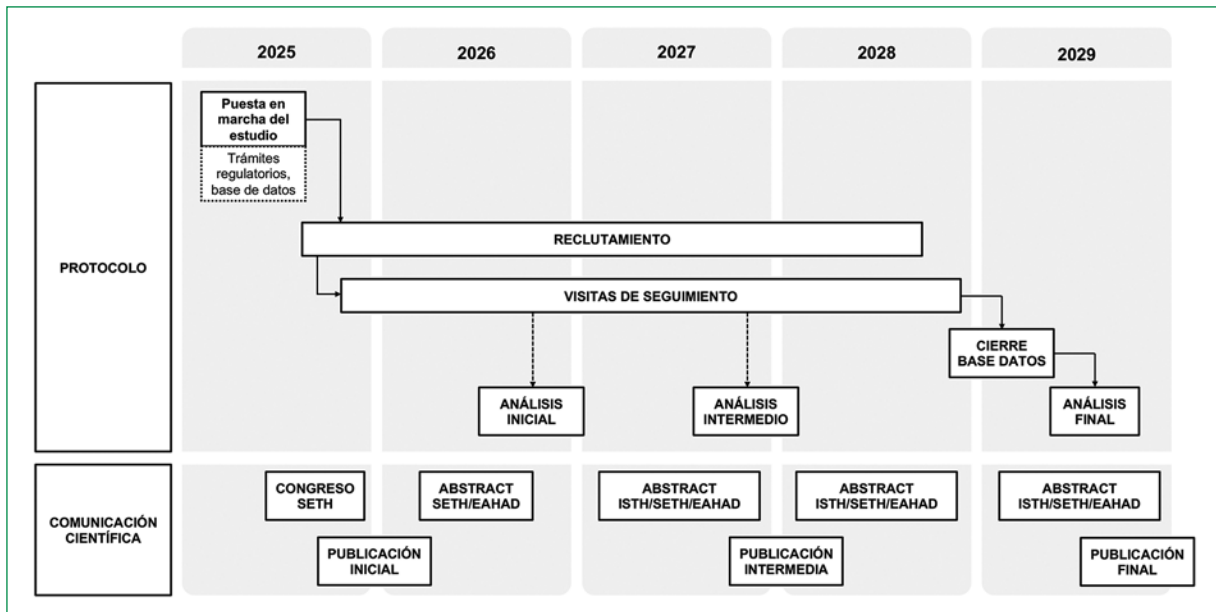


Figura 2. Cronograma de trabajo.

Análisis de los resultados

Se realizará un análisis descriptivo de toda la serie y de los resultados en relación a los objetivos primario y secundarios. Posteriormente se analizarán los resultados clasificando a los pacientes en diferentes subgrupos. Se plantean los siguientes supuestos: 1) tipo de profilaxis recibida; 2) gravedad de la hemofilia; 3) pacientes PUP o MTP; 4) mutación causante de la enfermedad; y 5) paciente bajo tratamiento con emicizumab que ha sido sometido (o no) a tolerización con FVIII.

Valoración estadística

Se realizará un análisis descriptivo de las principales variables en estudio. Para las variables cualitativas, los resultados se expresarán en frecuencia, porcentaje e intervalo de confianza. Para las variables cuantitativas, se mostrarán la media y la desviación estándar, y la mediana con rango intercuartílico. Los análisis estadísticos incluirán la comparación de frecuencias de variables categóricas entre grupos mediante las pruebas ji al cuadrado o exacta de Fisher. Para la comparación de las variables cuantitativas entre grupos se utilizará la prueba t de Student en caso de distribución normal, y si la distribución no es normal se aplicará la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para comparar las variables cuantitativas dentro de los mismos sujetos en

momentos diferentes del tiempo se utilizará la prueba t de Student para muestras pareadas en caso de distribución normal, y el test no paramétrico de Wilcoxon en caso de distribución no normal. Se considerarán significativos los resultados de las pruebas estadísticas con $p < 0,05$. Para los análisis se utilizará el paquete informático SPSS v23.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

Aspectos éticos

El estudio se llevará a cabo conforme a la Declaración de Helsinki (2024) sobre principios éticos para la investigación médica en seres humanos, el Real Decreto 1090/2015 de 24 de diciembre sobre ensayos clínicos, específicamente lo establecido en su artículo 38 sobre buenas prácticas clínicas, y el Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina, realizado en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sus actualizaciones posteriores.

Los pacientes, padres o representantes legales firmarán el consentimiento informado para la inclusión de los pacientes en el registro. El estudio ha sido evaluado por el CEIm de la Fundación Sant Joan de Déu (EOM-02-25).

Notificación de seguridad

Los investigadores locales notificarán a quien corresponda según las obligaciones legales locales, y se recogerán datos en el estudio, sobre todos los eventos

adversos, incluyendo inhibidores, reacciones alérgicas, complicaciones tromboembólicas, complicaciones tromboóticas microangiopáticas y fallecimientos sospechosos de estar relacionados con el tratamiento de la hemofilia. Los informes sobre terapias no sustitutivas incluirán datos sobre cualquier otro evento adverso, según corresponda. Los eventos adversos no graves deberán recogerse según el nivel adecuado de clasificación MedDRA. Se elaborarán informes anuales de todos los inhibidores reportados, correlacionados con los productos utilizados. Los informes de datos se enviarán a todos los centros participantes y a los promotores en relación con sus productos. La notificación de seguridad para productos registrados será realizada por los centros participantes conforme a la regulación nacional establecida por las autoridades competentes.

Cronograma y estado actual

El primer paciente fue reclutado en septiembre de 2025. Se espera que la recolección de datos se prolongue durante los próximos 3 años (hasta la finalización del estudio) (Fig. 1). Los resultados, analizados con carácter anual, se presentarán en reuniones científicas y serán publicados en revistas indexadas. Todas las publicaciones y presentaciones sobre el estudio serán autorizadas y revisadas por todos los investigadores. El cronograma del plan de trabajo se muestra en la figura 2.

Conclusiones

RePUM-HA representa una oportunidad única para comprender el impacto de las nuevas estrategias profilácticas en pacientes PUP y MTP en la práctica clínica habitual de nuestro país. La información recogida permitirá abordar preguntas aún sin respuesta, como el momento y el tipo de exposición a FVIII, la necesidad de idear protocolos de tolerización, y el impacto económico y clínico de las nuevas terapias. Este registro aspira a sentar las bases para futuras recomendaciones nacionales y a fomentar la colaboración entre centros y, en un segundo tiempo, con otros grupos internacionales.

Financiamiento

El promotor del estudio es la Fundación Española de Trombosis y Hemostasia, y el registro está financiado por Roche.

Conflicto de intereses

R. Berrueco ha recibido ayudas para contratos de Roche, reembolsos por asistencia a congresos y honorarios por ponencias y consultoría, y fondos para investigación de Takeda, Roche, Bayer, CSL-Behring, Novo Nordisk, Sobi, Octapharma, Amgen, Werfen, Stago, Boehringer Ingelheim y Pfizer. M.T. Álvarez-Román ha participado como ponente, en consejos asesores y simposios patrocinados por Novo Nordisk, Takeda, Roche, Pfizer, Octapharma, Amgen, Novartis, CSL Behring y Sobi. M. Rodríguez-López ha recibido reembolsos por asistencia a congresos y honorarios por ponencias y consultoría de Octapharma, Sobi, Roche, CSL Behring, Amgen, Takeda, Novo Nordisk, Pfizer, Grifols y LFB. V. Jiménez-Yuste ha recibido ayudas y contratos de F. Hoffmann-La Roche Ltd, Novo Nordisk, Sobi, Takeda, Grifols, Bayer, Pfizer, Octapharma y CSL Behring, así como honorarios por conferencias, presentaciones, redacción de manuscritos y eventos educativos de F. Hoffmann-La Roche Ltd, Novo Nordisk, Sanofi, Sobi, Takeda, Grifols, Bayer, Pfizer, Spark Therapeutics, BioMarin, Octapharma y CSL Behring. R.J. Núñez-Vázquez ha recibido honorarios por conferencias y participación en consejos asesores de Roche, CSL Behring, Sobi, Octapharma, Novo Nordisk, Takeda y Pfizer, así como apoyo para asistencia a reuniones de Octapharma, Roche y Sobi.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/RHT.25000022. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado

online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Referencias

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Al. E. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;DOI: 10.1111/hae.14046. doi: 10.1111/hae.14046
2. Gouw SC, Van Den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. Blood. 2013;121:4046-55. doi: 10.1182/BLOOD-2012-09-457036 PubMed PMID: 23553768.
3. Jonker CJ, Oude Rengerink K, Hoes AW, Mol PGM, van den Berg HM. Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia: A comparison of included patients and outcomes between a clinical study and a registry-based study. Haemophilia. 2020;26:809-16. doi: 10.1111/hae.14100 PubMed PMID: 32627880.
4. Van Den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. Blood. 2019;134:317-20. doi: 10.1182/BLOOD.2019000658 PubMed PMID: 31186271.
5. Ljung R, de Kovel M, van den Berg HM. Primary prophylaxis in children with severe haemophilia A and B-Implementation over the last 20 years as illustrated in real-world data in the PedNet cohorts. Haemophilia. 2023;29:498-504. doi: 10.1111/HAE.14729 PubMed PMID: 36571801.
6. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. Br J Haematol. 2017;179:298-307. doi: 10.1111/BJH.14844 PubMed PMID: 28699675.
7. Cafuir L, Kruse-Jarres R, Mancuso ME, Kempton CL. Efficacy of emicizumab for hemophilia A without inhibitors. Expert Rev Hematol. 2019;12:515-24. doi: 10.1080/17474086.2019.1624519 PubMed PMID: 31130012.
8. Ranta S, Motwani J, Blatny J, Bühlren M, Carcao M, Chambost H, et al. Dilemmas on emicizumab in children with haemophilia A: A survey of strategies from PedNet centres. Haemophilia. 2023;29:1291-8. doi: 10.1111/HAE.14847 PubMed PMID: 37647211.
9. Hart DP, Alamelu J, Bhatnagar N, Biss T, Collins PW, Hall G, et al. Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKHCDO inhibitor and paediatric working party consensus update. Haemophilia. 2021;27:932-7. doi: 10.1111/HAE.14381 PubMed PMID: 34403546.
10. Gouw SC, Van Der Bom JG, Van Den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood. 2007;109:4648-54. doi: 10.1182/BLOOD-2006-11-056291 PubMed PMID: 17289808.
11. 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. Blood. 2021;137(16):2231-2242. Blood. 2023;142:1329. doi: 10.1182/BLOOD.2023022214 PubMed PMID: 37824158.
12. Young G. Management of children with hemophilia A: How emicizumab has changed the landscape. J Thromb Haemost. 2021;19:1629-37. doi: 10.1111/jth.15342 PubMed PMID: 33872458.
13. Achey MA, Nag UP, Robinson VL, Reed CR, Arepally GM, Levy JH, et al. The Developing Balance of Thrombosis and Hemorrhage in Pediatric Surgery: Clinical Implications of Age-Related Changes in Hemostasis. Clin Appl Thromb Hemost. 2020;26. doi: 10.1177/1076029620929092 PubMed PMID: 32584601.
14. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, Kenet G, Schmitt C, Buri M, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial. Blood. 2024;143:1355-64. doi: 10.1182/BLOOD.2023021832 PubMed PMID: 38127586.
15. Hassan E, Motwani J. Single centre experience of the use of emicizumab in previously untreated and minimally treated patients under 18 months of age. Pediatr Blood Cancer. 2024;71. doi: 10.1002/PBC.30941 PubMed PMID: 38462765.
16. Levy-Mendelovich S, Barhod T, Budnik I, Lancashire J, Patel J, Barg AA, et al. Efficacy of emicizumab in Previously Untreated Patients and Minimally Treated Patients With Hemophilia A: A Comparative Study Between Two International Cohorts. Pediatr Blood Cancer. 2025. doi: 10.1002/PBC.32118 PubMed PMID: 41126489.
17. Barg AA, Livnat T, Budnik I, Avishai E, Brutman-Barazani T, Tamarin I, et al. Efficacy of emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: real-world data. Br J Haematol. 2020;191:282-90. doi: 10.1111/BJH.16964 PubMed PMID: 32656767.
18. Patel AM, Corman SL, Chaplin S, Raimundo K, Sidonio RF. Economic impact model of delayed inhibitor development in patients with hemophilia receiving emicizumab for the prevention of bleeding events. J Med Econ. 2019;22:1328-37. doi: 10.1080/13696998.2019.1669614 PubMed PMID: 31530050.
19. Peyvandif F, Cannavò A, Garagiola I, Palla R, Mannucci PM, Rosendaal FR. Timing and severity of inhibitor development in recombinant versus plasma-derived factor VIII concentrates: a SIPPET analysis. J Thromb Haemost. 2018;16:39-43. doi: 10.1111/jth.13888 PubMed PMID: 29080391.
20. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014;12:1935-9. doi: 10.1111/jth.12672 PubMed PMID: 25059285.