

# Profilaxis con CCPa en pacientes con hemofilia A con inhibidores de alta respuesta

## Una estrategia alternativa al estándar de tratamiento

### Prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate in patients with hemophilia A with high response inhibitors

An alternative approach to standard treatment

MARÍA HELENA SOLANO, ADRIANA LINARES, ISABEL SARMIENTO,  
CLAUDIA CASAS • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)  
CLAUDIA SOSSA, ÁNGELA PEÑA • BUCARAMANGA (COLOMBIA)

#### Resumen

**Introducción:** la complicación más grave de los pacientes con hemofilia es el desarrollo de anticuerpos inhibidores; hasta un 30% de los pacientes con hemofilia A severa los desarrollan. Para erradicarlos, la inducción de tolerancia inmune es el tratamiento de elección; cuando persisten, los tratamientos profilácticos con agentes de puente como el concentrado de complejo de protrombina activado CCPa (FEIBA®) o rFVIIa (Novoseven®) ofrecen una alternativa terapéutica para reducir los sangrados y la artropatía hemofílica. Para evaluar la eficacia de profilaxis con CCPa se compararon los sangrados antes y después de recibir profilaxis (11-12 meses) en ocho pacientes hemofílicos con inhibidores de alta respuesta.

**Material y métodos:** se realizó un estudio multicéntrico, se incluyeron niños y adultos con diagnóstico de hemofilia A, con título de inhibidores altos, de cuatro centros de atención en dos ciudades. Se excluyeron pacientes con hemofilia adquirida.

**Resultados:** seis pacientes tenían hemofilia A severa y dos moderada; 7/8 pacientes tenían artropatía hemofílica. La media de edad fue 19 años (rango 7-38) y la del título de inhibidor 80 UB (rango 15-1178). La dosis de CCPa fluctuó entre 40 y 75 U/kg, dos a tres veces por semana.

Las tasas anuales de sangrado global y de hemartrosis previas a profilaxis fueron (8/año y 3.1/año) y después de profilaxis durante un periodo de 11-12 meses fueron (1.08/año y 1/año); se encontró una reducción de 86 y 68% respectivamente. No hubo eventos de trombosis. El cumplimiento del esquema de tratamiento con CCPa fue mayor a 80%.

**Conclusiones:** este es el primer reporte de casos en Colombia sobre el uso de CCPa en pacientes hemofílicos con inhibidores del factor VIII de alta respuesta. Persisten interrogantes sobre la duración o ajustes al esquema de tratamiento. (*Acta Med Colomb 2015; 40:288-293*).

**Palabras clave:** *inhibidores, hemofilia A, profilaxis, FEIBA®, concentrado de complejo de protrombina activado.*

#### Abstract

The most serious complication of hemophilia patients is the development of inhibitory antibodies; up to 30% of patients with severe hemophilia A develop them. To eradicate these antibodies, induction of immune tolerance is the treatment of choice; when they persist, prophylactic treatment with bridge agents as activated prothrombin complex concentrate aPCC (FEIBA®) or rFVIIa (Novoseven®) offer a therapeutic alternative for reducing bleeding and hemophilic arthropathy. To evaluate the efficacy of prophylaxis with aPCC, bleeds were compared before and after receiving prophylaxis (11-12 months) in 8 hemophilia patients with high response inhibitors.

**Material and methods:** a multicenter study was conducted in children and adults with a diagnosis of hemophilia A with high titer inhibitors in 4 attention centers in two cities. Patients with acquired haemophilia were excluded.

Dra. María Helena Solano: Internista Hematóloga Hospital de San José, Profesora Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; Dra. Adriana Linares: Oncohematóloga Pediatra Clínica Infantil Colsubsidio y Fundación Hospital de La Misericordia. Profesora Asociada de Pediatría Universidad Nacional de Colombia; Dra. Isabel Sarmiento: Oncohematóloga Pediatra, Epidemióloga. Docente de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia; Dra. Claudia Patricia Casas: Internista Hematóloga, Hospital de San José. Instructora Asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, D.C. (Colombia). Dra. Claudia Sossa: Internista Hematóloga. Profesora Asociada Universidad Autónoma de Bucaramanga, Centro de Cáncer y Enfermedades Hematológicas de la Clínica Carlos Ardila Lülle; Dra. Ángela Peña: Internista Hematóloga, Fundación Oftalmológica de Santander Carlos Ardila Lülle (FOSCAL). Profesora Asociada UNAB. Bucaramanga (Colombia).

Correspondencia. Dra. María Helena Solano, Bogotá, D.C. (Colombia).

E-mail: mhsolano@outlook.com

Recibido: 23/XI/2014 Aceptado: 21/X/2015

**Results:** six patients had severe hemophilia A and 2 moderate; 7/8 patients had hemophilic arthropathy. The mean age was 19 years (range 7-38) and mean inhibitor titer was 80 UB (range 15-1178). aPCC dose ranged from 40-75 U / kg, 2-3 times a week.

The overall annual rates of bleeding and hemarthrosis pre-prophylaxis were (8 / year and 3.1 / yr) and after prophylaxis during a period of 11- 12 months were (1.08 / year and 1 / year); a reduction of 86% and 68% respectively was found. There were no thrombotic events. Compliance scheme of aPCC treatment was higher than 80%.

**Conclusions:** this is the first case report in Colombia on the use of aPCC in haemophilia patients with high responding inhibitors to factor VIII. Questions remain about the length or adjustments to the treatment schedule. (*Acta Med Colomb 2015; 40:88-293*).

**Keywords:** *inhibitors, hemophilia A, prophylaxis, FEIBA®, activated prothrombin-complex concentrate.*

## Introducción

La hemofilia es una enfermedad huérfana; su frecuencia es de uno en 5000-10 000 varones nacidos vivos. El desarrollo de inhibidores es la complicación más grave y catastrófica en el tratamiento actual de la hemofilia. Alrededor de 20-30% de los pacientes con hemofilia A severa pueden desarrollar inhibidores; los factores asociados son diversos, pueden ser de índole genético y estar relacionados con el tratamiento, especialmente con las primeras exposiciones (5-7). En pacientes con hemofilia A leve o moderada también se pueden desarrollar inhibidores pero con una incidencia menor. Los inhibidores son anticuerpos neutralizantes que se presentan especialmente dentro de los primeros 50-75 días de tratamiento. La actividad del inhibidor se determina mediante las pruebas de Nijmegen o Bethesda (o derivadas de ésta) y se expresa en Unidades Bethesda (UB) (8). Los inhibidores pueden ser de bajo título (menor a 5 UB), usualmente transitorios o de título alto (mayor a 5 UB). Hay bastante interés en el avance de estrategias para reducir el riesgo de desarrollar inhibidores, mejorar los tratamientos para su erradicación como la inducción de tolerancia inmunológica, controlar los sangrados, obtener hemostasia adecuada durante cirugías y desarrollar métodos efectivos para valorar las terapias de puente. Sin embargo, los estudios son escasos, ya que no hay un gran número de pacientes por su baja frecuencia y los costos de estos tratamientos resultan elevados para todo el sistema de salud, el paciente y su familia, los equipos de salud y pagadores (1-4).

La profilaxis con concentrados del factor VIII se ha convertido en el tratamiento de elección en pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores. A medida que estos factores de reemplazo están más disponibles y al alcance de los pacientes, los eventos de sangrados y sus complicaciones en esta población se han reducido de una manera significativa. Con el advenimiento de mejores técnicas en la producción de factores, los métodos de inactivación viral y el uso de biotecnología en su producción, las complicaciones infecciosas han disminuido y prácticamente desaparecido, si bien continúa existiendo un riesgo potencial por nuevos agentes infecciosos.

Los pacientes con inhibidores de alta respuesta requieren de estrategias de tratamiento como la inducción de tolerancia inmune para intentar la erradicación del inhibidor, sin embargo, hasta en 10-15% de los casos no se consigue su erradicación (9, 10). En los pacientes con inhibidores de alta respuesta, hay mayor dificultad para el control de los sangrados con agentes de puente, la tasa de control de los sangrados varía entre 70 y 90%. La presencia de inhibidores aumenta el riesgo de sangrado incontrolable, discapacidad y muerte prematura (11). La enfermedad articular progresiva e incapacitante es más prevalente en los pacientes con inhibidores (5).

Estudios y reportes recientes sugieren que el uso profiláctico de los agentes de puente FEIBA® y rFVIIa en pacientes con hemofilia con inhibidor de título alto puede tener beneficios como la reducción de la frecuencia de sangrados, similar a lo que sucede con la profilaxis con los factores de coagulación en pacientes hemofílicos sin inhibidores (12-17).

Un número cada vez mayor de casos o series de casos han reportado el uso profiláctico de FEIBA®. En general se observa disminución de los sangrados, mejoría de la calidad de vida y la posibilidad de acceder a un régimen de rehabilitación (18). Un reporte de evaluación de FEIBA® después de su comercialización, basado en una encuesta con la participación de 72 centros de hemofilia en Europa y Estados Unidos, informó aspectos de seguridad y eficacia del producto, además mostró resultados del uso de FEIBA® profiláctico con mejoría o estabilidad articular en 11 de 13 pacientes (85%) (19).

En Colombia según el informe de la Federación Mundial de Hemofilia, se encuentran registrados 1595 pacientes con hemofilia A, 325 hemofilia B y 175 otros defectos raros de la coagulación; se encuentran registrados con inhibidores de alta respuesta 75 pacientes con hemofilia A y cinco pacientes con hemofilia B. A partir de la Ley 100, el sistema de salud ofrece cobertura de atención con acceso a concentrados de factores VIII y IX dentro del plan obligatorio de salud, a su vez estos pacientes tienen acceso a cubrimiento con tratamientos antes no disponibles como profilaxis con concentrados de factor VIII y IX, cirugías de urgencia y pro-

gramada y otros procedimientos invasivos. En la medida en que más pacientes tienen acceso a tratamiento de calidad con concentrados de factor VIII y IX, la exposición e intensidad del tratamiento es uno de los factores asociados al riesgo de desarrollar inhibidores.

Este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia del uso profiláctico de FEIBA® en pacientes colombianos con hemofilia A con inhibidor de alta respuesta, en la reducción de los episodios de sangrados. Esta sería la primera experiencia reportada en varios centros de atención multidisciplinaria e integral para hemofilia, de tipo docente-asistencial, de alta complejidad y de referencia para atención de esta patología.

## Material y métodos

Se realizó un estudio multicéntrico, se incluyeron niños y adultos con diagnóstico de hemofilia A, con título de inhibidores altos, de cuatro centros de atención en dos ciudades. Se excluyeron pacientes con hemofilia adquirida.

### Análisis estadístico

Para el componente descriptivo se utilizaron como medidas de resumen medianas para las variables continuas y porcentajes para las variables categóricas; el uso de medianas se fundamentó en el hallazgo de distribuciones asimétricas. Las medianas fueron reportadas junto con sus respectivos rangos. La visualización del comportamiento de los datos se complementó con el uso de gráficos de barras y de dos vías. La frecuencia de eventos de sangrado en los dos periodos evaluados (pre y posintervención) se presentó en términos de valores esperados por mes y año y sus intervalos de confianza a 95%, se calcularon asumiendo una distribución Poisson.

La comparación de la frecuencia de sangrado entre los dos periodos evaluados se realizó con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon con corrección de continuidad.

Teniendo en cuenta que no hubo un seguimiento uniforme de los pacientes en los dos periodos de análisis, se calculó

la razón de tasas de incidencia entre los dos momentos, tomando como numerador de la misma la incidencia correspondiente al momento pretratamiento; para esto se utilizó una regresión de Poisson exacta, ya que este modelo tiene en cuenta que la variable dependiente está conformada por datos de conteo (número de eventos de sangrado), que la frecuencia del evento es baja (especialmente en el periodo posintervención) y que el tamaño de muestra es pequeño. Se utilizaron pruebas de hipótesis a dos colas y se tomó un nivel de significación de 5%. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa R.

## Resultados

Se encontraron ocho pacientes con mediana de edad de 18 años; los datos demográficos y de aspectos previos al tratamiento con FEIBA® se encuentran en la Tabla 1.

Los ocho pacientes tuvieron una mediana de seis eventos en el periodo preintervención (rango entre 1 y 14 eventos) y de un evento en el periodo posterior a la intervención (rango entre 0 y 2 eventos). La dinámica del número de eventos en cada periodo se muestra en la Figura 1.

La mediana de tiempo de seguimiento fue igual en ambos periodos (12 meses), con un rango entre 3 y 12 meses en el periodo preintervención y 12 meses en el periodo posintervención. Asumiendo una distribución Poisson, se encontró que el número de eventos en el periodo preintervención fue 0.67 eventos por mes (IC95%:0.50 a 0.88) y en el periodo posintervención fue 0.09 eventos por mes (IC95%:0.04 a 0.19). La tasa anual de sangrado (TAS) del grupo en el periodo previo al inicio de FEIBA® fue 8.04 y en el periodo posterior a inicio de FEIBA® fue 1.08. La tasa anual de hemartrosis fue de 3.1 previo al inicio de profilaxis con FEIBA® y uno después de 12 meses en profilaxis con FEIBA®. La mediana de eventos de sangrado fue de seis en el periodo preintervención (RIQ 4) y uno en el posintervención (RIQ 0.5); se encontró que esta diferencia en las medianas de eventos entre los dos periodos es estadísticamente significativa ( $p=0.02$ ).

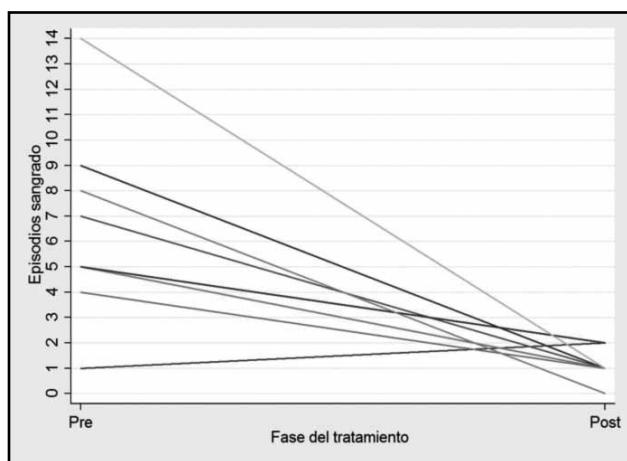


Figura 1a. Eventos de sangrado antes y después de profilaxis con FEIBA®.

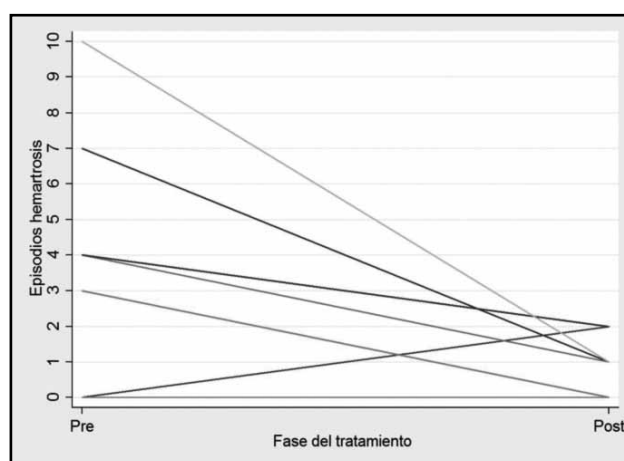


Figura 1b. Eventos de hemartrosis antes y después de profilaxis con FEIBA®.

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes en profilaxis con FEIBA®, previo al inicio de tratamiento.

Caso	Severidad	Edad al dx de título de inhibidor	1er título de inhibidor	Título máximo de inhibidor	Antecedentes de profilaxis con factor VIII	Tipo factor VIII para profilaxis	Factores de riesgo asociados a desarrollo de inhibidor	DE al momento de detección de inhibidor	Antecedente de ITI	Resultado de ITI	Hemartrosis previo a PROF FEIBA	Hemartrosis posterior a inicio de profilaxis con FEIBA
1	S	7	4	40	NO	NA	Exposición intensa	< 50	Si	Falla	7	1
2	M	3	32	1178	SI	Derivado plasmático	Exposición intensa, antecedentes familiares de inhibidores	< 50	NO	NA	0	2
3	S	8	3.2	3200	NO	NA	Exposición intensa	< 50	SI	Falla	4	1
4	S	19	15	80	NO	NA	NI	ND	SI	Falla	3	0
5	S	7	104	158	NO	NA	NI	ND	NO	Falla	4	1
6	M	12	8	25,6	SI	Recombinante	Mutación de riesgo, antecedentes familiares de inhibidores	< 50	NO	NA	4	2
7	S	21	13	182	NO	NA	0	ND	NO	NA	0	0
8	S	35	21	27	NO	NA	0	ND		NA	10	1

NA: no aplica; DE: días de exposición; NI: no identificado; ND: no definido.

**Tabla 2.** Datos clínicos de sangrados antes y después de tratamiento con FEIBA®.

Caso	# episodios de sangrado previo al inicio de profilaxis con FEIBA®	Sangrados graves (SNC, Psoas, intraabdominales) previos	# episodios de hemartrosis previo al inicio de profilaxis con FEIBA®	# sangrados después de inicio de profilaxis con FEIBA®	Hemartrosis posterior al inicio de profilaxis con FEIBA®	Dosis de inicio u/kg dosis	# de dosis / sem	articulación blanco	# articulaciones blanco
1	9	0	7	1	1	40	3	SI	2
2	1	1	0	2	2	60	3	SI	1
3	7	1	4	1	1	47	3	SI	4
4	5	0	3	1	0	50	3	SI	1
5	4	0	4	1	1	50	3	NO	0
6	5	0	4	2	2	75	3	SI	2
7	8	1	0	0	0	75	2	SI	1
8	14	0	10	1	1	60	3	SI	1

El número acumulado de eventos y de hemartrosis de todo el grupo previo a y después de iniciar profilaxis con FEIBA® se muestran en las Figuras 2a y 2b.

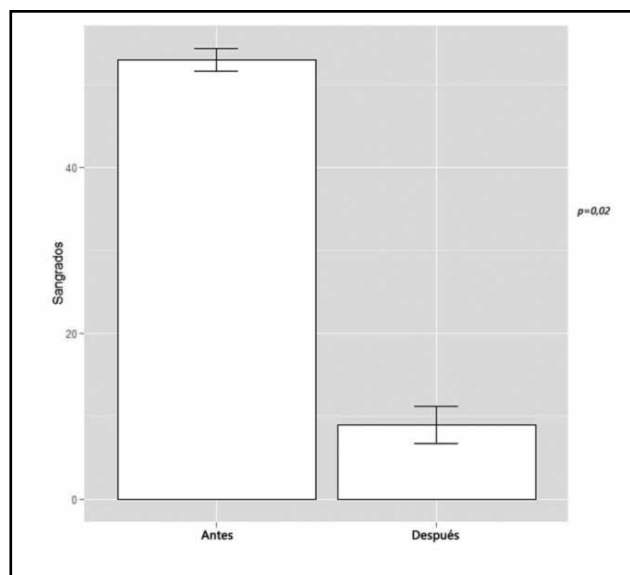
De acuerdo con el modelo de regresión de Poisson exacta, la razón de tasas de incidencia entre los dos periodos fue de 0.14 (IC95% = 0.07-0.29): esto indica que la reducción de todos los eventos de sangrado durante el seguimiento fue 86 y 68% para las hemartrosis en el periodo posintervención. La mediana de eventos de hemartrosis fue de 4 en el periodo preintervención (RIQ 4) y 1 en el posintervención (RIQ 1); se encontró que esta diferencia en las medianas de eventos entre los dos periodos es estadísticamente significativa ( $p=0.034$ ).

El cumplimiento de las dosis ordenadas de tratamiento fue superior a 80%.

No se informaron eventos adversos como trombosis relacionada con la administración de CCPa ni alergias al producto. Ningún paciente de este grupo tuvo necesidad de catéter central.

## Discusión

El tratamiento ideal de los pacientes con inhibidores es la terapia de erradicación de inhibidores utilizando la inducción de tolerancia inmune, sin embargo, por sus costos y dificultades para hacerla puede no ser accesible para todos

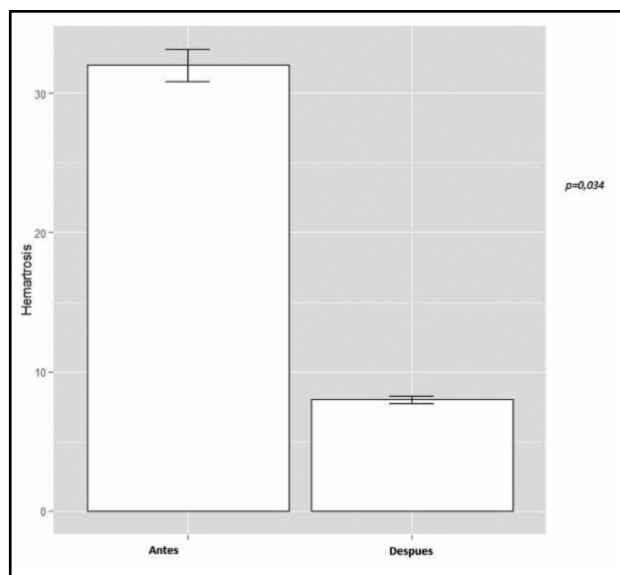


**Figura 2a.** Número acumulado de sangrados de todo el grupo previo y después de iniciar FEIBA® profilaxis.

los pacientes, incluso en países con recursos y alto ingreso *per cápita* resulta oneroso. Las razones para iniciar profilaxis con agentes de puente son diversas: mientras se inicia la terapia erradicación de inhibidores, en pacientes que no pueden ser llevados a inmunotolerancia por diversas razones y en pacientes con inmunotolerancia fallida.

El tratamiento de profilaxis con agentes de puente en pacientes que desarrollan inhibidores ha despertado mucho interés en la comunidad de hemofilia en la última década. De acuerdo con un sondeo en centros europeos de hemofilia, los agentes de puente son utilizados en la mayoría de estos centros (20). Debido a la alta morbilidad asociada con el desarrollo de los inhibidores, se han hecho esfuerzos para establecer tratamientos efectivos para la prevención de sangrados, especialmente en pacientes que no responden a la terapia de inducción a tolerancia inmune. Varios autores han considerado que de manera similar a lo que sucede con la profilaxis con factores VIII y IX en pacientes sin inhibidores, podría suceder utilizando profilaxis con agentes de puente en pacientes con inhibidor de alta respuesta, en términos de disminución de la frecuencia de los sangrados y de progresión de la artropatía hemofílica crónica (16, 21-24).

En el estudio PROFEIBA (12) se encontró una reducción de 62% en los sangrados totales y 61% de reducción de las hemartrosis, la dosis estuvo alrededor de 85 U/kg/dosis tres días por semana durante seis meses; en esta evaluación se encuentra una reducción de 86%, la mediana de dosis de este grupo fue 55 U/kg/dosis. Todos los pacientes excepto uno recibieron tres días por semana, pero el tiempo de profilaxis evaluado fue de 12 meses. El estudio PROOF (25), si bien no utiliza a los pacientes como sus propios controles, muestra una diferencia estadísticamente significativa entre un grupo de pacientes que está a demanda y otro que recibe profilaxis



**Figura 2b.** Número acumulado de hemartrosis antes y después de profilaxis con FEIBA®.

con FEIBA®; la diferencia de tasa de sangrados entre los dos grupos fue 72.5% y para las hemartrosis 73.8%. En este estudio la dosis fue  $85 \pm 15$  U/kg/dosis interdiario y el tiempo de profilaxis fue de 12 meses. El tiempo de administración de profilaxis es algo interesante, es posible que a medida que pasa el tiempo recibiendo profilaxis, se obtenga una mayor reducción en la tasa de sangrado.

Las dosis de FEIBA® en los estudios de profilaxis se encuentran entre 50 y 100 U/kg, la frecuencia varía de interdiario a tres días por semana en la mayoría de los estudios. El tiempo de tratamiento ha sido informado por algunos autores a lo largo de varios años, con buen perfil de seguridad para los pacientes (13). En este estudio y en los estudios PROFEIBA y PROOF no hay reportes de eventos tromboembólicos.

El objetivo al evaluar estos pacientes de profilaxis con FEIBA® en Colombia era el determinar si se podían prevenir o disminuir los episodios de sangrado y sus complicaciones en pacientes con inhibidores. En estos pacientes se observaron resultados congruentes con los reportados en la literatura internacional. La reducción en la frecuencia y severidad de sangrados fue significativa y demuestra que el uso profiláctico de FEIBA® puede reducir de manera significativa los sangrados severos y graves y retardar la progresión de artropatía en pacientes con inhibidores de factor VIII. Por la complejidad de estos pacientes es necesario considerar la calidad de los centros donde se lleva a cabo el tratamiento, que se cuente con equipos multidisciplinarios, con seguimiento apropiado para lograr el mejor compromiso del paciente y su asegurador y de esta manera haya cumplimiento en la terapia. El tratamiento fue bien tolerado, sin eventos de trombosis o alergias asociadas a la administración de FEIBA®.

Los resultados de este grupo de pacientes colombianos, sugieren que el uso profiláctico de FEIBA® es una alternativa

efectiva y segura para reducir la frecuencia de sangrados en general y de hemartrosis, en pacientes hemofílicos que presentan inhibidores al factor VIII de título alto.

## Referencias

1. Kurnik K, Auerswald G, Kreuz W., Inhibitors and prophylaxis in paediatric hemophilia patients: Focus on the German experience. *Thromb Res.* 2013 Nov 17. pii: **S0049-3848(13)**: 00487-8.
2. Van den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. *Hemophilia.* 2014 May; **20 Suppl 4**: 76-9.
3. Minno GD, Santagostino E, Pratt K, Königs C. New predictive approaches for ITI treatment. *Hemophilia.* 2014 Sep; **20 Suppl 6**: 27-43.
4. Rodríguez-Merchán EC. Orthopedic surgery is possible in hemophilic patients with inhibitors. *Am J Orthop.* 2012 Dec; **41(12)**: 570-4.
5. Leissinger C, Wulff K, Abdou A. Inhibitor prevalence and association with morbidity in severe hemophilia A patients. *Blood.* 2001; **98 (Suppl)**: 535a.
6. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; **9**: 418–35.
7. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald Günter, Carcao Manuel, Chalmers Elizabeth, et al.. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013 May 16; **121(20)**: 4046-55.
8. Duncan E, Collecutt M, Street A., Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Methods Mol Biol.* 2013; **992**: 321-33.
9. Kreuz W, Ettingshausen CE., Inhibitors in patients with hemophilia A. *Thromb Res.* 2014 Apr 18. pii: **S0049-3848(13)**: 00486-6.
10. Athale AH, Marcucci M, Iorio A., Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 24; **4**: CD010561.
11. Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C., Van der Ploeg Henk M., and Briet, E. Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med.* 1995 **123**: 823–7
12. Leissinger, CM, Gringeri, A, Antmen, B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-Inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011; **365**: 168492.
13. Ecuriola-Ettinghausen C, Kreuz,W., Early long-term FEIBA prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series. *Hemophilia* 2010; **16**: 90–100.
14. Jimenez-Yuste, V., Alvarez MT, Martín-Salces, M. Quintana M, Rodríguez-Merchan C, Lopez-Cabarcos C et al. Prophylaxis in 10 patients with severe hemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations. *Haemophilia* 2009; **15**: 203–9.
15. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, Lambert T, Morfini M, Santagostino E et al. PRO-PACT: retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. *Thromb Res.* 2012 Dec; **130(6)**: 864-70.
16. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardttsen E, Erhardttsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2007 Sep; **5(9)**: 1904-13.
17. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, Konkle BA, Lambert T, Morfini M, et al. When should prophylaxis therapy in inhibitor patients be considered? *Haemophilia.* 2011 Sep; **17(5)**: e849-57.
18. Stasyshyn O, Antunes S, Mamonov V, Ye X, Epstein J, Xiong et al. Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in hemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF prophylaxis study. *Haemophilia.* 2014 Mar 3. doi: **10.1111/hae.12390**
19. Dimichele D, Negrier C. A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia* 2006; **12**: 352–62.
20. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B et al. European study on orthopaedic status of hemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007; **13**: 606–12.
21. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, Blanchette VS, Collins PW, Dimichele D et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006; **12**: 1–7.
22. Fischer K, Konkle B, Broderick C, Kessler M. Prophylaxis in real life scenarios. *Haemophilia* (2014), **20 (Suppl. 4)**: 106–113.
23. Leissinger CA. Prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2006; **12**: 67–73.
24. Kreuz W, Ecuriola-Ettinghausen C, Martinez I, et al. Efficacy and safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA) for long-term prophylaxis in patients with high-responding inhibitors. *Blood* 2000; **96**: 265a abstract 1140.
25. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia.* 2014; **20(1)**: 65-72.