

# Impacto económico de emicizumab en pacientes con hemofilia A con inhibidor en un hospital de tercer nivel

GARCÍA-SACRISTÁN AA<sup>1</sup>, DOMÍNGUEZ-PINILLA N<sup>2</sup>, CUESTA-TOVAR J<sup>3</sup>, GARCÍA-PALOMO M<sup>4</sup>

1 Servicio Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid (España)

2 Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica. Instituto de Investigación i+12. Hospital 12 de Octubre (España)

3 Servicio de Hematología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo (España)

4 Servicio Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de la Salud. Toledo (España)

Fecha de recepción: 12/12/2019 - Fecha de aceptación: 11/01/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210002000010>

## RESUMEN

**Objetivo:** Estimar el impacto económico del emicizumab en pacientes con hemofilia A (HA) e inhibidor en un hospital de tercer nivel, comparándolo con las alternativas terapéuticas. **Métodos:** Se estimó el coste anual del tratamiento de la HA e inhibidor con complejo protrombínico activado (aPCC), factor VII recombinante (rFVIIa) y emicizumab, y varias estrategias terapéuticas: profiláctica, a demanda e inmunotolerancia (ITI). Las dosis utilizadas, localización, frecuencia y gravedad de los sangrados se obtuvieron de la literatura. **Resultados:** El coste medio anual de la estrategia a demanda

con aPCC/rFVIIa y de la estrategia profiláctica fueron 309.523 € y 354.866 €, en un paciente pediátrico y 808.928 € y 926.574 € en un adulto, respectivamente. El coste de la ITI fue 619.644 € y 1.029.399 € en el paciente pediátrico y adulto, respectivamente. Respecto a la estrategia profiláctica, el coste del tratamiento con emicizumab fue un 27,7% menor en el paciente pediátrico (240.255 €) y un 50,8% menor en el adulto (427.266 €).

**Conclusiones:** Emicizumab, además de aportar mejoras clínicas y de calidad de vida a los pacientes con HA, ofrece ventajas económicas frente a los agentes "bypass".

**Palabras clave:** **Emicizumab, hemofilia A, concentrado del complejo protrombínico activado, FVIIa recombinante, análisis de costes.**

## *Economic impact of emicizumab in patients with haemophilia A with inhibitor in a third level hospital*

### SUMMARY

**Purpose:** Estimate the economic impact of the use of emicizumab in patients with hemophilia A (HA) and inhibitor in a third level hospital, comparing it with the different therapeutic alternatives.

**Methods:** HA and inhibitor annual cost treatment with activated prothrombin complex (aPCC), recombinant factor VII (rFVIIa) and emicizumab was esti-

mated. The patients were stratified in pediatrics (<14 years) and adults (>14 years). Several strategies were considered: prophylactic, on demand and immune tolerance induced (ITI). The dose used and the bleeding location, frequency and severity were obtained from the literature.

**Results:** The average annual cost of on demand strategy with aPCC and rFVIIa and prophylactic strategy in a pediatric

patient was 309,523 € and 354,866 € respectively, and 808,928 € and 926,574 € in an adult patient, respectively. ITI cost was 619,644 € and 1,029,399 € in pediatric and adult patient respectively. Regard prophylactic strategy, the treatment cost with emicizumab was 27.7% lower in pediatric patients (240,255 €) and 50.8% lower in adult patients (427,266 €).

**Conclusions:** Emicizumab, in addition to provide clinical and HA patient's quality of life improvements, offers economic advantages over bypassing agents.

**Key words:** **Emicizumab, hemophilia A, prothrombin complex concentrates, recombinant FVIIa, cost analyses.**

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia es un trastorno hemorrágico de origen genético ligado al cromosoma X. Se caracteriza por una deficiencia del factor VIII de la coagulación (FVIII), en el caso de la hemofilia A (HA), o del factor IX (FIX), en el caso de la hemofilia B. Esta deficiencia, impide una normal coagulación de la sangre, incrementándose el riesgo de sufrir hemorragias, que afectan preferentemente a articulaciones y músculos<sup>1</sup>.

La frecuencia estimada de esta enfermedad es de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 nacimientos. En España, alrededor de 3.000 personas están afectadas por esta patología congénita, siendo la HA la más frecuente representando entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia<sup>1,2</sup>.

El tratamiento estándar actual en los pacientes con HA es de tipo sustitutivo del factor FVIII deficitario como profilaxis o

a demanda. Su administración es intravenosa, la dosis y la frecuencia dependen de la gravedad de la enfermedad y de la localización de la hemorragia<sup>1</sup>.

Alrededor del 30% de los pacientes con HA desarrollan anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII, lo que disminuye la eficacia de su infusión. La presencia de estos inhibidores se relaciona con eventos hemorrágicos graves, mayor morbi/mortalidad, efecto negativo sobre la calidad de vida, además de aumentar el coste del tratamiento. Los pacientes con altos títulos de anticuerpos inhibidores requieren tratamiento con agentes bypass, Factor VII activado recombinante (rFVIIa-Novoseven®), o el concentrado del complejo protrombínico activado (aPCC-Feiba®), de alto coste económico<sup>3</sup>.

En la actualidad, la inducción a la tolerancia inmunológica (ITI) constituye la única opción efectiva hasta el momento para reestablecer los niveles de FVIII. La ITI consiste en la administración intensiva y periódica de FVIII durante un periodo de tiempo hasta inducir la tolerancia inmunitaria y el borrado del inhibidor<sup>4</sup>.

El coste anual promedio resultante para pacientes con HA que desarrollan inhibidor en España se estima en 430.227 €<sup>5</sup>, lo que supone una importante carga económica para el sistema sanitario. Por ello, es prioritario el diseño de estrategias cuyo objetivo sea evitar la aparición de los mismos y prevenir los sangrados.

Recientemente ha sido autorizado en España un nuevo fármaco para pacientes con HA e inhibidores, denominado emicizumab. Éste, es un anticuerpo recombinante humanizado FIXa/X de administración subcutánea, que imita la actividad del factor VIIIa posibilitando la asociación de los factores IXa y X, proteínas necesarias para la activación de la cascada natural de la coagulación, y restablecer el proceso de la coagulación sanguínea en pacientes con HA<sup>6</sup>.

El presente estudio tiene como objetivo estimar el impacto económico del uso de emicizumab en pacientes con HA e inhibidor en un hospital de tercer nivel, comparándolo con las alternativas terapéuticas disponibles hasta el momento para esta patología.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar el estudio farmacoeconómico de la HA e inhibidor en nuestro hospital, nos basamos en un estudio español de análisis de costes<sup>5</sup> publicado en 2018, en el cual se estiman los costes medios anuales del tratamiento en España para pacientes con HA grave que han desarrollado inhibidores.

Siguiendo este estudio, se estratificaron los pacientes por: a) grupos de edad: pediátricos (<14 años y peso medio 27,6 kg) y adultos ( $\geq$ 14 años y peso medio 72,9 kg), y b) estrategia terapéutica. Dentro de esta estrategia, el estudio considera dos opciones de tratamiento de los episodios hemorrágicos, profiláctico y a demanda. Nosotros añadimos también la ITI como opción terapéutica, ya que es el tratamiento de elección para la erradicación de inhibidores en los pacientes que los desarrollan.

Para calcular el coste del tratamiento de los episodios hemorrágicos, se clasificaron por frecuencia en 6 posibles localizaciones (Jimenez-Yuste)<sup>5</sup>: articulares (56%), músculos y tejidos blandos (20%), mucosas (7%), subcutáneas (6%), intracraneales (1%) y otras áreas (11%). Además, se subdividieron en función de su gravedad en leves/moderadas o graves. El criterio que se empleó para clasificarlos según severidad, dependía del número de infusiones necesarias para

el control de la hemorragia. Los episodios controlados con  $\leq$ 3 infusiones se clasificarían como episodios leves/moderados<sup>7</sup>.

La dosis para la estrategia profiláctica, se estableció para el complejo de factores activados aPCC tanto para pacientes pediátricos como adultos, en 80  $\mu$ g/kg tres veces a la semana. Esta es la pauta que más se ajusta a nuestra población, dentro del rango de dosificación indicado en ficha técnica<sup>8</sup>. Además, se consideraron 9 hemorragias/año para pacientes con este tipo de estrategia<sup>5</sup>.

Los costes de los episodios de sangrado con la estrategia a demanda se obtuvieron del análisis de coste anual nacional, teniendo en cuenta los costes unitarios en nuestro hospital de los diferentes factores empleados, en el momento de realizar en análisis: 0,54 €/UI para aPCC, 0,70 €/ $\mu$ g para rFVIIa. En este tipo de estrategia, se estimó un promedio de 19 hemorragias/año<sup>5</sup>.

Para la estrategia de ITI se tuvieron en cuenta los regímenes empleados en un estudio multinacional<sup>9</sup> de pacientes con HA y altos títulos de inhibidores en tratamiento con ITI. Por un lado, un régimen de dosis baja de FVIII (50 UI FVIII/kg tres veces a la semana) y, por otro lado, un régimen de dosis altas de FVIII (200 UI FVIII/kg cada 24 horas). El número de episodios hemorrágicos estimados anuales para el régimen a dosis baja fue de 7,44 (0,62 episodios mensuales) y 3,36 episodios hemorrágicos (0,28 episodios mensuales) para el régimen a dosis altas. Para calcular el coste anual de la estrategia ITI se tuvo en cuenta el precio medio unitario al que se compraban los distintos FVIII disponibles en el hospital en el momento del análisis: 0,50 €/UI FVIII.

Para estimar el impacto económico de emicizumab, se emplearon las dosis aprobadas en la ficha técnica<sup>10</sup> del medicamento y los precios netos a fecha de realización del análisis: vial 30 mg/ml = 2.213,68 €; vial 60 mg/0,4 ml = 4.427,36 €; vial 105 mg/0,7 ml = 7.747,89 €; vial 150 mg/ml = 10.216,99 €. Además, se tuvieron en cuenta los posibles eventos hemorrágicos que habría que tratar a pesar de profilaxis con emicizumab. Para ello, recurrimos al ensayo en fase III Haven 1<sup>11</sup> en el que se incluyen pacientes  $\geq$ 12 años con hemofilia A con inhibidores del factor VIII. En este estudio, se evalúa la tasa anual de sangrados de pacientes que habían recibido anteriormente tratamiento a demanda o profiláctico con agentes bypass frente a emicizumab. La tasa anual de sangrados fue de 2,9 eventos en el grupo con emicizumab. Además, todos los episodios notificados fueron de tipo leve/moderado tratados con Novoseven® a una dosis que se estableció para hacer nuestro análisis de 60  $\mu$ g/kg.

## RESULTADOS

El **coste de los episodios de sangrados** por paciente en nuestro hospital (Tabla 1), teniendo en cuenta la localización y severidad del mismo, así como del factor bypass empleado, se estimó en 966,0 € para un paciente pediátrico con hemorragia subcutánea tratado con el factor aPCC hasta los 270.444,4 € para un paciente adulto que sufre una hemorragia intracraneal tratado con el factor rVIIa.

Se obtuvo un coste promedio anual en nuestro hospital del **tratamiento a demanda** para un paciente pediátrico de 231.437 €, oscilando desde 183.575 € para aquellos tratados con aPCC y de 279.299 € para aquellos tratados con rVIIa. El coste promedio anual del tratamiento a demanda para un paciente adulto ascendería a 590.870 € siendo de 466.687 € para aquellos tratados con aPCC y de 715.052 € para los tratados con rVIIa (Tabla 2).

**Tabla 1. Coste por episodio de sangrado según grupo de edad y la estrategia terapéutica**

Localización	Severidad	Coste por episodio de sangrado			
		aPCC		rFVIIa	
		Pediátricos	Adultos	Pediátricos	Adultos
Hemorragias articulares (56%)	Leve/moderada (55%)	2.898,0 €	7.654,5 €	5.812,5 €	14.171,7 €
	Grave (45%)	13.910,4 €	36.741,6 €	17.884,8 €	46.058,2 €
Hemorragias músculos y tejidos blandos (20%)	Leve/moderada (33%)	3.864,0 €	10.206,0 €	7.153,92€	17.714,7 €
	Grave (67%)	22.411,2 €	52.050,6 €	35.322,4 €	92.116,4 €
Hemorragias mucosas (7%)	Leve/moderada (80%)	1.932,0 €	5.103,0 €	4.471,2 €	10.628,8 €
	Grave (20%)	9.273,6 €	24.494,4 €	17.884,8 €	46.058,2 €
Hemorragias subcutáneas (6%)	Leve/moderada (100%)	966,0 €	2.551,5 €	3.129,8 €	7.085,8 €
Hemorragias intracraneal (1%)	Grave (100%)	61.437,6 €	162.275,4 €	102.837,6 €	270.444,4 €
Hemorragias en otras áreas (11%)	leve/moderada (33%)	1.932,0 €	5.103,0 €	4.471,2 €	10.628,8 €
	Grave (67%)	13.910,4 €	36.741,6 €	17.884,8 €	46.058,2 €

**Tabla 2. Coste medio anual de un paciente con HA e inhibidores en nuestro hospital**

	Paciente pediátrico	Paciente adulto
<b>Coste/paciente con estrategia a demanda con agente bypass</b>		
aPCC	183.575 €	466.687 €
rFVIIa	279.299 €	715.052 €
Coste promedio a demanda	<b>231.437 €</b>	<b>590.870 €</b>
<b>Coste/ paciente con estrategia profiláctica con agente bypass</b>		
aPCC	309.523 €	808.928 €
rFVIIa	354.866 €	926.574 €
Coste promedio profilaxis	<b>332.194 €</b>	<b>867.751 €</b>
<b>Coste/paciente con estrategia ITI</b>		
50 UI/kg 3 veces a la semana	189.986 €	493.812 €
200 UI/kg cada 24 h	1.049.302 €	2.765.341 €
Coste promedio ITI	<b>619.644 €</b>	<b>1.629.576 €</b>
<b>Coste medio/paciente con HA e inhibidores</b>	<b>394.425 €</b>	<b>1.029.399 €</b>

El coste promedio del **tratamiento con emicizumab** de forma profiláctica para un paciente pediátrico fue de 243.505 € para el primer año y de 230.223 € para el resto de los años. En el caso del paciente adulto, el coste promedio anual del tratamiento con emicizumab el primer año fue de 433.882 € seguido de 402.890 € el resto de los años. Si a este tratamiento de mantenimiento con emicizumab tenemos en cuenta las 2,9 hemorragias/anales estimadas en el estudio en fase III Haven 1<sup>11</sup>, el coste medio estimado anual para un paciente pediátrico en nuestro hospital fue de 246.866 € para el primer año y de 233.584 € el resto de los años y para un paciente adulto de 442.762 € para el primer año seguido de 411.770 € para el resto de los años.

Comparando los precios medios anuales estimados para un paciente pediátrico tratado con emicizumab, con los cos-

tes medios de uno tratado con una estrategia terapéutica a demanda, observamos que el tratamiento con la nueva estrategia supone un aumento del coste medio anual del 3,7%. En el caso de un paciente pediátrico con estrategia profiláctica, el ahorro medio anual con emicizumab sería del 27,7% y en el caso de un paciente pediátrico con estrategia ITI, el coste medio anual con emicizumab sería un 61,2% menor.

En el caso de los pacientes adultos, si comparamos costes medios anuales del tratamiento con emicizumab frente a las otras alternativas terapéuticas valoradas, observamos que, en el caso de la estrategia a demanda, este supondría un coste medio anual del 27,7% más, en el caso de la estrategia profiláctica de un 50,76% más y en el caso de la estrategia con ITI, un 73,8% más.

## DISCUSIÓN

La HA es una enfermedad que tiene un gran impacto económico, además de sanitario y social. La complicación más importante del tratamiento de la HA, es el desarrollo de inhibidor (~30% de incidencia), asociado a una alta morbilidad así como a un aumento de los costes<sup>5</sup>.

Existen diferentes estrategias terapéuticas para aquellos que los desarrollan, siendo la ITI la primera opción terapéutica y única capaz de erradicar los inhibidores. Los agentes bypass suelen utilizarse cuando la ITI fracasa o no es posible utilizarla, aunque también se utilizan antes, durante o después de la ITI. La elección va a depender de los protocolos de los distintos centros y características individuales de cada paciente<sup>3,4</sup>.

El tratamiento sustitutivo con FVIII de la HA es de por vida, requiriendo el empleo de la vía intravenosa, por lo que los pacientes se ven sometidos a infusiones por esta vía diariamente o varias veces a la semana. Esto acaba desembocando en un cumplimiento deficitario, lo que supone una mayor tasa de hemorragias, que terminan provocando daño en articulaciones y discapacidad en el paciente, con sus gastos asociados<sup>12-14</sup>.

Recientemente, el anticuerpo monoclonal emicizumab se ha incorporado al arsenal terapéutico de esta enfermedad al ser autorizado, además de financiado, por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), para profilaxis de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A e inhibidores del factor VIII. Emicizumab reduce significativamente el número de episodios de sangrado, aunque no es útil en el sangrado agudo, y tiene como ventaja añadida su uso por vía subcutánea<sup>10,11</sup>.

Se han publicado diversos estudios que analizan en coste del tratamiento de la HA con inhibidor utilizando diversas metodologías, pero no encontramos estudios comparativos con emicizumab. La comparación con estudios de otros países es difícil de realizar al variar el peso corporal de referencia, número de episodios hemorrágicos, pautas terapéuticas, coste de los fármacos, aunque no son muy dispares<sup>15-17</sup>.

Nuestro análisis de costes es claramente favorable al emicizumab, determinando un ahorro global del 39,1% en la población pediátrica y del 58,5% para la población adulta cuando se compara con la estrategia profiláctica (aPCC), a demanda con rFVIIa o aPCC e ITI con factor VIII. Este efecto se mantiene cuando se analiza cada estrategia de forma individual, salvo en el caso del tratamiento a demanda en niños que fue un 3,7% superior.

Es importante tener en cuenta en este estudio, que los datos obtenidos nos muestran solamente los gastos directos del uso de los diferentes medicamentos, se estiman que representan el 90% del total<sup>18</sup>. En ningún caso, se consideran los gastos indirectos o de afectación de la calidad de vida de los pacientes. Con esto nos referimos especialmente a las complicaciones musculo-esqueléticas causadas por los hemartros recurrentes, el tratamiento rehabilitador requerido, así como infecciones, hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos, y las asociadas al mal cumplimiento terapéutico<sup>19</sup>.

En este aspecto, con emicizumab, tal y como se muestra en el ensayo pivotal fase III Haven 1<sup>11</sup>, la mediana anual de sangrados fue significativamente inferior cuando se comparaba con el tratamiento a demanda con agentes bypass [0 (0; 3,73) vs. 18,8 (12,97; 35,08)] o con el porcentaje de pacientes con 0 sangrados en los tratados a demanda con

aPCC (5,6 vs. 62,9). Cuando se comparaba con la profilaxis con agentes bypass, la tasa anual de sangrados también era significativamente inferior [0 (0,00; 2,23) vs. 12,0 (5,73; 24,22)]. Estos datos además se reproducen con valores muy similares en los estudios pivotaes en fase III Haven 2, 3 y Haven 4<sup>20-22</sup>.

Teniendo en cuenta todos estos datos, con emicizumab estaríamos evitando muchos de estos costes indirectos asociados, frecuentes con el resto de estrategias terapéuticas.

Nuestros datos también muestran un ahorro significativo cuando se compara emicizumab con la estrategia ITI (61,2% pacientes pediátricos, 73,8% en población adulta). Sin embargo, hay que considerar que, al realizar el análisis de costes de la estrategia ITI, podríamos haber sobreestimado el coste del mismo. Para hacer un correcto análisis de esta estrategia, hay que tener en cuenta además del tiempo medio de desensibilización (12 meses), otras variables como el porcentaje de pacientes que responden a esta terapia (50-80%)<sup>9</sup> y que por lo tanto dejarán de tener inhibidores, y por otro lado, el porcentaje de pacientes que recaen, entre el 20-50% según diferentes autores<sup>9,23</sup>. Por otra parte, en sentido contrario, también sería necesario considerar el gasto asociado al uso de agentes bypass como profilaxis durante la ITI para prevenir episodios de sangrado. En este caso, el emicizumab también podría tener un papel, aunque se precisan más estudios<sup>24</sup>.

Nuestro estudio tiene diversas limitaciones. Se trata de una estimación de costes directos basada en precios farmacéuticos de un solo hospital. Los regímenes terapéuticos, frecuencia hemorragias, localización y gravedad de las mismas, se han obtenido de la literatura. Aunque existe una amplia variabilidad clínica de la enfermedad y en las estrategias terapéuticas entre los distintos centros que tratan estos pacientes, consideramos que los datos utilizados en el análisis son representativos de la enfermedad y podrían ser extrapolables a otros centros.

A falta de más estudios, emicizumab, además de aportar mejoras clínicas y de calidad de vida a los pacientes con HA, ofrece ventajas económicas en determinadas situaciones, previamente descritas.

*Conflicto de intereses: Juan Cuesta Tovar es Asesor científico para Roche. Ha participado en advisory boards de Bayer, Takeda, CLS Behring y Sobi y ha participado como ponente en eventos formativos patrocinados por Roche, Takeda, Novonordisk, y Sobi. Ana Andrea García Sacristán ha participado en un evento formativo de Roche. Nerea Domínguez ha dado charlas para Takeda y ha participado en Advisory Board para Grifols en el pasado.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunchoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-e47. Doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.
2. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Batlle J, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia*. 2009;665-675.
3. López-Fernández MF, Altisent Roca C, Álvarez-Román MT, Canaro Hirnyk MI, Mingot-Castellano ME, Jiménez-Yuste V, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. *Tromb Haemost*. 2016;115:872-95. Doi: 10.1160/TH15-07-0568.
4. Meeks SL, Batsuli G. Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:657-62. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.657.
5. Jimenez-Yuste V, Álvarez Román MT, Mingot-Castellano ME, Fernández Mosteirín N, Mareque M, Oyagüez I. Análisis de costes del tratamiento para

pacientes con hemofilia A con inhibidores en España. *PharmaEcon Span Res Artic.* 2018;15:25-34.

6. Kitazawa T, Shima M. Emicizumab, a humanized bispecific antibody to coagulation factors IXa and X with a factor VIIIa-cofactor activity. *Int J Hematol.* 2018. Doi: 10.1007/s12185-018-2545-9.
7. Dimichele D, Négrier C. A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia.* 2006;12:352-62. DOI:10.1111/j.1365-2516.2006.01284.x
8. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de FEIBA. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55954/Ficha-Tecnica\\_55954.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55954/Ficha-Tecnica_55954.html.pdf). Acceso en junio 2019.
9. Hay CRM, DiMichele DM, on behalf of the International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood.* 2012;119,1335-44. Doi: 10.1182/blood-2011-08-369132.
10. Agencia Europea del Medicamento. Ficha Técnica de Hemlibra. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004406/WC500244743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf). Acceso en junio 2019.
11. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017; 377:809-18. Doi: 10.1056/NEJMoa1703068.
12. Khair K. Minimizing joint damage: the role of nurses in promoting adherence to hemophilia treatment. *Orthop Nurs.* 2010;29:193-200. 31. Doi: 10.1097/NOR.0b013e3181db53e8.
13. Martin LR, Williams SL, Haskard KB, Dimatteo MR. The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manage.* 2005;1(3):189-99.32.
14. Klamroth R, Pollmann H, Hermans C, Faradji A, Yarlak AS, Epstein JD, Ewenstein BM. The relative burden of hemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study. *Haemophilia.* 2011;17:412-21.
15. Villarrubia R, Oyagüez I, Álvarez-Román MT, Mingot-Castellano, ME, Parras R, Casado MA. Cost analysis of prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate vs on demand therapy with activated factor VII in severe haemophilia A patients with inhibitors, in Spain. *Haemophilia.* 2015;21:320-9. Doi: 10.1111/hae.12681.
16. Romero Garrido JA, Lucía Cuesta JF, Febrer L, Trabal I, Sabater FJ, Lindner L, et al. Estudio de los costes del desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia A en España. *Pharmacoecon Span Res Artic.* 2013;10:69-78.
17. Auerswald G, von Depka Prondzinski M, Ehlken B, Kreuz W, Kurnik K, Lenk H, Scharrer I, et al. Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients with inhibitors in Germany. *Haemophilia.* 2004;10:499-508.
18. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:106. doi: 10.1186/s13023-017-0660-y.
19. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Informe Técnico de Evaluación de Hemofilia A y B (2012). Disponible en: <https://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/hemofiliaayb.pdf>.
20. Young, G, Sidonio, RF, Liesner, R, Oldenburg, J, Chang, T, Uguen, et al. HAVEN 2 Updated Analysis: Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab Prophylaxis in Pediatric Patients with Hemophilia A with Inhibitors. *Blood.* 2017; 130(Suppl 1), 85.
21. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379:811-22. Doi: 10.1056/NEJMoa1803550.
22. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2019;6:e295-e305. Doi: 10.1016/S2352-3026.
23. Santagostino E, Morfini M, Auerswald GK, Benson GM, Salek SZ, Lambert T, et al. Paediatric haemophilia with inhibitors: existing management options, treatment gaps and unmet needs. *Haemophilia.* 2009;15(5):983-9.
24. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF Jr. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia.* 2019;25:789-96. doi: 10.1111/hae.13819.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.