



Consumo anual del tratamiento profiláctico para la Hemofilia A grave en pacientes adolescentes y adultos en España

SUSANA ACEITUNO¹, BELÉN ESPINÓS², MERITXELL GRANELL²

¹Outcomes'10, S.L., Castellón de la Plana, España. ²Departamento Market Access, Bayer Hispania, Barcelona, España

Resumen

Objetivo: Estimar y comparar el número anual de administraciones y el consumo anual (en UI) por paciente asociado al tratamiento profiláctico con los factores VIII de coagulación recombinantes (FVIIIr) disponibles en España en pacientes con hemofilia A grave (≥ 12 años).

Métodos: Se revisaron las fichas técnicas de los FVIIIr disponibles (octocog alfa/Advate[®], rurioctocog alfa pegol/Adynovi[®], lonoctocog alfa/Afstyla[®], efmoroctocog alfa/Elocta[®], turoctocog alfa pegol/Esperoct[®], damoctocog alfa pegol/Jivi[®], octocog alfa/Kovaltry[®], turoctocog alfa/NovoEight[®], simoctocog alfa/Nuwiq[®] y moroctocog alfa/ReFacto AF[®]) para determinar, según las dosis mínima, máxima y media en UI/kg y la frecuencia de administración recomendada, el rango del número anual de administraciones y el consumo anual de UI para un paciente de 70 kg.

Resultados: El tratamiento profiláctico con damoctocog alfa pegol resultó en un consumo anual por paciente de 218.400 UI con 52 administraciones/año (pauta de una vez/semana), en 268.275 UI con 73 administraciones/año (cada 5 días) y en 254.800 UI con 104 administraciones/año (dos veces/semana). Los resultados de otros FVIIIr oscilaron entre 91 (turoctocog alfa pegol/Esperoct[®]) y 156 administraciones anuales (turoctocog alfa/NovoEight[®]) y 273.000 UI (octocog alfa/Kovaltry[®]) y 383.250 UI (turoctocog alfa/NovoEight[®]) por paciente y año. La utilización de damoctocog alfa pegol en profilaxis se asoció con un menor número anual de administraciones y menor consumo anual de UI por paciente en comparación con los otros FVIIIr, considerando cada una de sus tres pautas posológicas autorizadas.

Conclusiones: Una mayor utilización de damoctocog alfa pegol en profilaxis resultaría en una importante reducción del número anual de administraciones y del consumo anual de UI, pudiendo generar un impacto presupuestario anual más predecible para los hospitales españoles.

Palabras clave: hemofilia A, tratamiento profiláctico, comparativa, consumo farmacológico, frecuencia de administración.

Abstract

Objective: Estimate and compare the number of administrations and consumption (in IU) per patient and year associated with prophylactic treatment with recombinant coagulation factor VIII (rFVIII) available in Spain in patients with severe haemophilia A (> 12 years).

Methods: The Summary of Product Characteristics of the available rFVIII were reviewed (octocog alfa/Advate[®], rurioctocog alfa pegol/Adynovi[®], lonoctocog alfa/Afstyla[®], efmoroctocog alfa/Elocta[®], turoctocog alfa pegol/Esperoct[®], damoctocog alfa pegol/Jivi[®], octocog alfa/Kovaltry[®], turoctocog alfa/NovoEight[®], simoctocog alfa/Nuwiq[®] and moroctocog alfa/ReFacto AF[®]) to determine the annual IU consumption range for a 70 kg patient, according to the minimum, maximum and average doses and the recommended administration frequency.

Results: Prophylactic treatment with damoctocog alfa pegol resulted in a mean number of administrations of 52 and an annual consumption per patient of 218,400 IU (once-weekly), 268,275 IU (every 5 days) and 254,800 IU (twice weekly). The results from other rFVIII ranged from 91 (turoctocog alfa pegol/Esperoct[®]) to 156 (turoctocog alfa/NovoEight[®]) annual administrations, and from 273,000 IU (octocog alfa/Kovaltry[®]) to 383,250 IU (turoctocog alfa/NovoEight[®]) per patient and year. The prophylactic use of damoctocog alfa pegol was associated with lower number of administrations and annual IU consumption per patient compared to the other rFVIII, considering each of its three dosing regimens approved, explained by a lower dose and reduced administration frequency.

Conclusions: A higher use of damoctocog alfa pegol in prophylaxis could lead to substantial annual number of administrations and IU consumption reduction in Spain, allowing a more predictable annual budget impact for the hospitals.

Key words: haemophilia A, prophylactic treatment, comparison, pharmacologic consumption, administration frequency.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una alteración de la hemostasia ocasionada por el déficit de determinados factores involucrados en el sistema de coagulación^(1,2). Esta deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación⁽²⁻⁴⁾. Dentro de esta patología hay que diferenciar la hemofilia A y la hemofilia B, causadas por una deficiencia o ausencia del factor de coagulación VIII (FVIII) y IX (FIX) respectivamente, que provoca que la sangre no coagule adecuadamente⁽¹⁻³⁾. Ambos tipos de hemofilia son alteraciones congénitas ligadas con carácter recesivo al cromosoma X, por lo que son transmitidas por las mujeres, pero afectan mayoritariamente a la población masculina⁽²⁻⁴⁾.

Actualmente, se estima que la población hemofílica en todo el mundo es de aproximadamente 1.125.000 personas, la mayoría no diagnosticados, de los cuales 928.125 personas presentan hemofilia A, según los datos recientes de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) de 2020⁽²⁾. Esto evidencia que la hemofilia A es la presentación más común, representando el 80-85% de los pacientes con hemofilia⁽²⁾. En España existen aproximadamente unas 2.500 personas con hemofilia A, de las que más de 800 presentan formas graves de la enfermedad (33% de los casos)⁽⁵⁾.

La gravedad de la hemofilia A viene determinada, entre otros factores, por el nivel de concentración del factor de coagulación VIII en sangre respecto a los niveles normales, clasificándose en leve (5-40 UI/dL), moderada (1-5 UI/dL) o grave (<0,1 UI/dL)^(2,6). Las consecuencias de la hemofilia A se traducen en la aparición de hemorragias sobre todo a nivel muscular y articular⁽²⁾, donde el fenotipo hemorrágico del paciente estará influido principalmente por los

Autor para correspondencia

Susana Aceituno
e-mail: saceituno@outcomes10.com



niveles del FVIII en sangre, así como por otras variables como la edad, los perfiles de actividad o el estado de las articulaciones⁽⁷⁾.

En las formas graves, que suponen entre el 35-50% de los casos diagnosticados⁽⁸⁾, la aparición espontánea y recurrente de estas hemorragias, desencadenan artropatías^(9,10) con gran afectación de la calidad de vida de los pacientes⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Además, la existencia de hemorragias en algunas localizaciones (intracraneal, torácico o gastrointestinal) constituyen una situación de amenaza grave para la vida de los pacientes⁽¹⁵⁾, lo que durante décadas ha condicionado la esperanza de vida de los pacientes con hemofilia⁽¹⁶⁾.

El manejo de pacientes con hemofilia A consiste en el tratamiento de los episodios hemorrágicos, así como la prevención de éstos⁽²⁾. Sin el tratamiento adecuado, las hemorragias repetidas ocasionarán un deterioro progresivo de articulaciones y músculos, una grave pérdida de función debida a la pérdida de movilidad, atrofia muscular, dolor, deformidad articular y contracturas dentro de la primera o segunda década de vida^(10,17).

El tratamiento farmacológico de la hemofilia A se basa en el reemplazo del factor de coagulación VIII deficitario (terapia de sustitución)⁽¹⁸⁾, mediante la administración vía intravenosa de concentrados de FVIII que han ido evolucionando en las últimas décadas. Desde el éxito del primer uso clínico en los años 90, se han desarrollado varios medicamentos con FVIII de coagulación recombinante (FVIIIr) que constituyen el principal arsenal terapéutico para un tratamiento y prevención de los episodios hemorrágicos eficaz y seguro⁽²⁾. En los últimos años se han introducido los factores VIII recombinantes de vida media extendida, conocidos como los FVIIIr EHL (Extended Half-Life o de vida media extendida), con el objetivo de reducir la frecuencia de infusiones a la semana, ofreciendo una posible mejora de la adherencia al tratamiento y de la calidad de vida de los pacientes^(19,20).

El tratamiento a demanda de las hemorragias, que consiste en el tratamiento episódico de las mismas una vez que se han producido, ayuda a controlar y normalizar el sangrado, pero no tiene efectos a nivel de la sangre acumulada en los tejidos y del consiguiente deterioro de

las articulaciones afectadas^(21,22). Por otro lado, el tratamiento profiláctico caracterizado por la administración continuada y periódica de los FVIIIr⁽²³⁾ previene la aparición de sangrados, reduciendo el número de hemorragias del paciente^(21,22) y favoreciendo así la preservación de las funciones músculo-esqueléticas, la reducción del riesgo de hemorragias intracraneales⁽²⁴⁾, la disminución de los ingresos hospitalarios, el absentismo laboral y una mejora global de la calidad de vida del paciente⁽²⁵⁾. La profilaxis fue concebida tras observar que los pacientes con hemofilia moderada y nivel de factor de coagulación >1 UI/dL rara vez padecen hemorragias espontáneas y tienen una mejor preservación de la función articular⁽²⁶⁻²⁹⁾. Existe evidencia que demuestra que la terapia profiláctica con FVIIIr es el régimen de tratamiento más eficaz para la prevención de las complicaciones articulares en pacientes con hemofilia grave^(21,30,31).

Cabe destacar que la terapia en profilaxis (con factor VIII o terapia de no reemplazo) es la opción de tratamiento recomendada en la hemofilia grave tanto en población pediátrica como en adultos, según el consenso de las guías de práctica clínica internacionales^(2,32,33). Las dosis y la frecuencia de infusión intravenosa a la semana del FVIIIr en régimen profiláctico es diversa y variable⁽³⁴⁾, considerando los diferentes medicamentos con FVIIIr actualmente disponibles con diferentes pautas posológicas. Recientemente, se ha comercializado y financiado en España un nuevo FVIIr EHL, damoctocog alfa pegol (Jivi®), disponible en España desde finales de 2019, indicado para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes tratados previamente de 12 años o mayores con hemofilia A⁽³⁵⁾. Damoctocog alfa pegol (Jivi®) es el único FVIIIr que se puede llegar a administrar una vez a la semana y que dispone de 3 pautas posológicas autorizadas (60 UI/kg cada 7 días, 45-60 UI/kg cada 5 días y 30-40 UI/kg dos veces por semana)⁽³⁵⁾. La flexibilidad en la dosificación de damoctocog alfa pegol (Jivi®) permitiría adaptar el tratamiento a las necesidades individuales de los pacientes, así como el rango de dosis considerablemente estrecho en comparación con algunos FVIIIr podría proporcionar al gestor hospitalario una mayor predictibilidad en el consumo anual de FVIIIr.

El presente trabajo tiene como objetivos cuantificar tanto el número anual de administraciones como el consumo anual por paciente en términos de UI (unidades internacionales) asociado al tratamiento profiláctico con los FVIIIr actualmente disponibles en España en pacientes con 12 años o mayores con hemofilia A grave.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un análisis para determinar el número anual de administraciones y el consumo medio anual (UI) por paciente asociado al tratamiento profiláctico con FVIIIr en pacientes con hemofilia A grave y mayores de 12 años. En el análisis sólo se ha incluido los FVIIIr actualmente comercializados en España⁽³⁶⁾: octocog alfa (Advate®), ruriocog alfa pegol (Adynovi®), lonocog alfa (Afstyla®), efmorocog alfa (Elocta®), turocog alfa pegol (Esperoct®), damactocog alfa pegol (Jivi®), octocog alfa (Kovaltry®), turocog alfa (NovoEight®), simocog alfa (Nuwiq®) y morocog alfa (ReFacto AF®). El horizonte temporal considerado fue de 1 año.

Se revisaron las fichas técnicas de todos los medicamentos para identificar la dosis míni-

mas, máximas y media, establecidas en UI, así como los intervalos recomendados de frecuencia de administración semanal^(35,37-45). En la Tabla 1, se presenta la posología de cada una de las opciones terapéuticas (rango mínimo, máximo y promedio). Se calculó el número anual de administraciones asociado a cada opción terapéutica en régimen profiláctico a partir de la frecuencia o intervalo de administración semanal establecido en la ficha técnica (Tabla 1). Se estimó el consumo anual de UI por paciente para cada uno de los FVIIIr evaluados, considerando el número anual de administraciones y un paciente promedio con un peso de 70 kg, distinguiendo tres escenarios: dosis mínima, máxima y media. En el primer escenario, se consideró la dosis mínima por kg de peso y la frecuencia de administración semanal más espaciada. En el segundo escenario, se realizó la estimación del consumo anual de UI por paciente a partir de la dosis máxima por kg de peso y la mayor frecuencia de administración semanal. Finalmente, en el tercer escenario se determinó el consumo anual de UI por paciente teniendo en cuenta la dosis media anual administrada obtenida como el promedio entre la dosis mínima y la dosis máxima anual.

TABLA 1

DOSIS Y FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN SEMANAL SEGÚN EL FVIIIr

| Nombre | Principio Activo | Dosis (UI) por kg de peso corporal | | | Frecuencia de administración semanal recomendada |
|-------------|-----------------------|------------------------------------|-----|-------|--|
| | | Min | Max | Media | |
| Advate® | octocog alfa | 20 | 40 | 30 | Intervalos de 2 a 3 días |
| Adynovi® | ruriocog alfa pegol | 40 | 50 | 45 | Dos veces a la semana (intervalos de 3 a 4 días) |
| Afstyla® | lonocog alfa | 20 | 50 | 35 | Dos o 3 veces a la semana |
| Elocta®* | efmorocog alfa | 25 | 65 | 45 | Cada 3 a 5 días |
| Esperoct® | turocog alfa pegol | 50 | 50 | 50 | Cada 4 días |
| Jivi® | damactocog alfa pegol | 60 | 60 | 60 | 1 vez a la semana (pauta 1) |
| | | 45 | 60 | 52,5 | Cada 5 días (pauta 2) |
| | | 30 | 40 | 35 | Dos veces a la semana (pauta 3) |
| Kovaltry® | octocog alfa | 20 | 40 | 30 | De 2 a 3 veces por semana |
| NovoEight® | turocog alfa | 20 | 40 | 30 | Días alternos (pauta 1) |
| | | 20 | 50 | 35 | 3 veces por semana (pauta 2) |
| Nuwiq® | simocog alfa | 20 | 40 | 30 | Intervalos de 2 a 3 días |
| ReFacto AF® | morocog alfa | 20 | 40 | 30 | Intervalos de 2 a 3 días |

* Los pacientes en tratamiento con efmorocog alfa (Elocta®) a largo plazo reciben una dosis de 50 UI/Kg cada 3-5 días, según la posología en ficha técnica. UI: Unidad Internacional; Min: Mínimo; Max: Máximo.



RESULTADOS

Dosis mínima

En el escenario de la dosis mínima (dosis mínima por kg de peso y menor frecuencia de administración semanal), damoctocog alfa pegol (Jivi®) resultó en un menor número de administraciones anuales considerando la pauta de administración de una vez a la semana (52 administraciones), mientras que el número máximo de administraciones anuales en este escenario fue de 122 para octocog alfa (Advate®), simoctocog alfa (Nuwiq®) y moroctocog alfa (ReFacto AF®) (Figura 1). En relación al consumo mínimo anual de UI por paciente con 70 kg, los resultados oscilaron entre 127.750 UI, utilizando efmoctocog alfa (Elocta®) y 319.375 UI con turoctocog alfa pegol (Esperoct®) (Figura 2).

Dosis máxima

En la comparativa realizada en el escenario con la dosis máxima (dosis máxima por kg de peso y mayor frecuencia de administración semanal), damoctocog alfa pegol (Jivi®) resultó en un menor número de administraciones anuales considerando la pauta de administración de una vez a la semana y cada 5 días (52 y 73 administraciones/año, respectivamente). El número máximo de administraciones anuales en este escenario fue de 183 para octocog alfa (Advate®), simoctocog alfa (Nuwiq®) y moroctocog alfa (ReFacto AF®) (Figura 1). En relación a la estimación del consumo máximo anual de UI por

paciente con 70 kg, se obtuvo un consumo entre 291.200 UI con damoctocog alfa pegol (Jivi®) y 553.583 UI con efmoctocog alfa (Elocta®) (Figura 2).

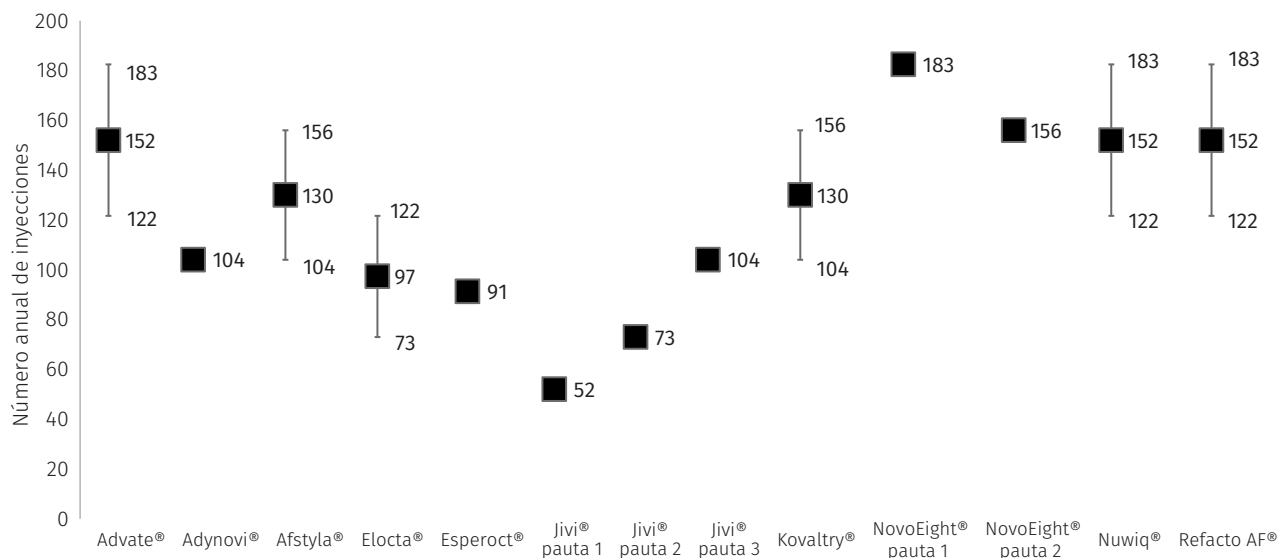
Dosis media

Los resultados del escenario con la dosis media (promedio entre la dosis mínima y la dosis máxima anual administrada) mostraron que damoctocog alfa pegol (Jivi®) resultó en un menor número de administraciones anuales considerando la pauta de administración de una vez a la semana y cada 5 días (52 y 73 administraciones/año, respectivamente), mientras que el número máximo de administraciones anuales fue de 152 para octocog alfa (Advate®), simoctocog alfa (Nuwiq®) y moroctocog alfa (ReFacto AF®) (Figura 1). Los resultados de la comparativa del consumo anual de UI por paciente mostraron que el menor consumo se correspondió a damoctocog alfa pegol (Jivi®) con 218.400 UI, considerando la pauta de administración de una vez a la semana. Turoctocog alfa (NovoEight®), en cualquiera de sus posibles regímenes, fue la opción de tratamiento que se asoció con un mayor consumo anual de UI por paciente (383.250 o 382.200 UI) (Figura 2).

La Figura 1 y Figura 2 muestran la diversidad en el número de administraciones anuales, así como en el consumo anual de FVIIIr en UI por paciente según el escenario evaluado para cada una de las alternativas terapéuticas incluidas en el análisis.

FIGURA 1

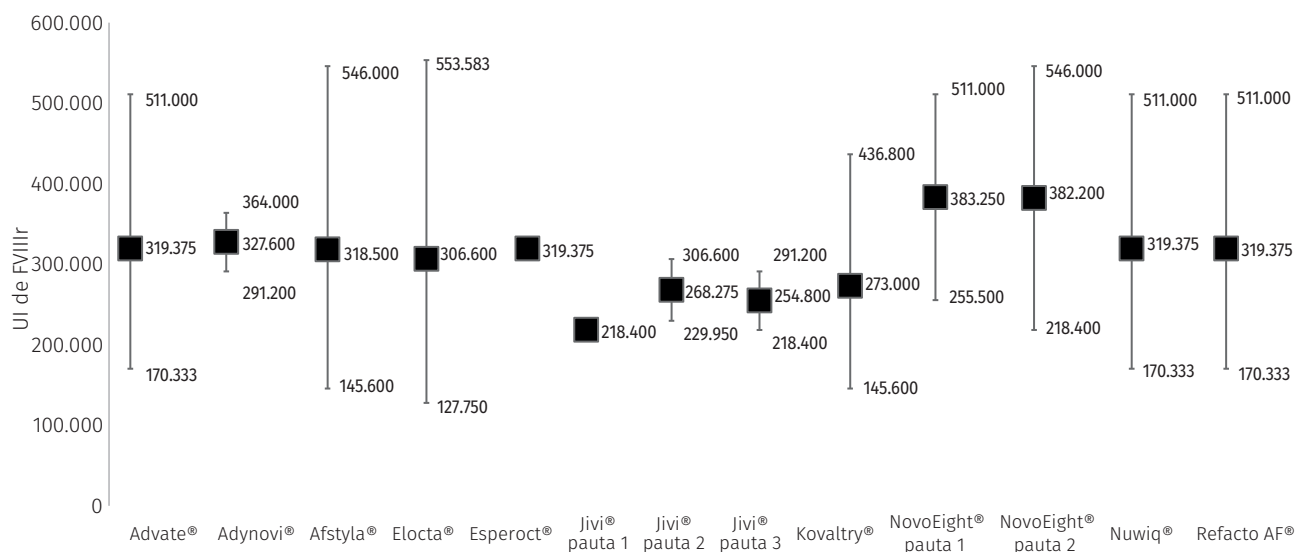
NÚMERO DE ADMINISTRACIONES ANUALES POR PACIENTE SEGÚN EL FVIIIr



Jivi®-pauta 1: 1 vez a la semana; Jivi®-pauta 2: cada 5 días; Jivi®-pauta 3: dos veces a la semana.
 NovoEight®-pauta 1: días alternos; NovoEight®-pauta 2: 3 veces por semana.

FIGURA 2

CONSUMO MEDIO ANUAL EN UI POR PACIENTE SEGÚN EL FVIIIr



* Se ha considerado el peso de un paciente de 70 kg para calcular el consumo anual de FVIIIr en UI por paciente.
 Jivi®-pauta 1: 1 vez a la semana; Jivi®-pauta 2: cada 5 días; Jivi®-pauta 3: dos veces a la semana.
 NovoEight®-pauta 1: días alternos; NovoEight®-pauta 2: 3 veces por semana.



DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo evidencian diferencias relevantes en el número anual de administraciones y en el consumo anual (en UI) del tratamiento profiláctico con FVIIIr en pacientes adolescentes y adultos con hemofilia A grave en función de la elección del medicamento.

El presente análisis muestra que el tratamiento profiláctico con damoctocog alfa pegol (Jivi®) para las 3 pautas posológicas (una vez por semana, cada 5 días y dos veces por semana), resultaría ser la alternativa terapéutica con el menor número de administraciones/año y menor consumo anual (en UI) por paciente de entre todos los FVIIIr comercializados en España. Dado que en la mayoría de los FVIIIr disponibles no existen grandes diferencias en las dosis de UI de FVIII por kg de peso recomendadas en las fichas técnicas en régimen profiláctico, es la frecuencia de administración semanal la variable que determina principalmente las diferencias observadas en el número de administraciones y consumo anual en UI por paciente.

La frecuencia de administración es un aspecto relevante en la preferencia de los pacientes, que se decantan por regímenes con menor número de administraciones a la semana. En cualquier caso, la elección del régimen profiláctico de la hemofilia en adultos es una decisión que debe individualizarse en cada paciente, considerando el objetivo de la terapia, el fenotipo hemorrágico, el acceso venoso y las rutinas diarias del paciente entre otros, así como otros aspectos como la eficiencia. La elección de tratamientos con menor frecuencia semanal de inyecciones aúna las ventajas de un menor consumo, que a su vez se suma a las preferencias observadas por los pacientes⁽⁴⁶⁾.

Los beneficios de la utilización temprana del tratamiento profiláctico con FVIIIr en niños y adolescentes con hemofilia A abarcan desde la reducción del número de episodios hemorrágicos⁽²¹⁾, la reducción o retraso en la aparición de artropatías⁽²⁵⁾ hasta la reducción del riesgo

de aparición de inhibidores con el FVIII⁽⁴⁷⁾. El tratamiento de profilaxis extendido a pacientes adultos ha mostrado así mismo su eficacia⁽⁴⁸⁾, no obstante se asocia a una serie de barreras, entre las que cabe destacar la adherencia al tratamiento⁽⁴⁹⁾. En un estudio publicado en 2017, las pautas posológicas se identificaron como una de las barreras para una correcta adherencia al tratamiento profiláctico⁽⁵⁰⁾.

La principal limitación de este estudio deriva del uso de las dosificaciones (dosis mínima y dosis máxima) y de la frecuencia de administración especificadas en las fichas técnicas en formato de rangos, que determina un consumo anual promedio que pudiera no coincidir con el consumo real en los hospitales según la práctica clínica habitual. Dada la ausencia de datos publicados en la literatura sobre dosificaciones e intervalos de administración en condiciones de práctica clínica real, una de las principales fortalezas del presente trabajo es la variedad de análisis realizados, combinando dosis por kg de peso y frecuencia de administración semanal para mostrar el rango plausible de consumo anual por paciente en régimen profiláctico con cada uno de los FVIIIr disponibles.

En conclusión, el número de administraciones y el consumo asociado al tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A grave en España podría reducirse utilizando alternativas terapéuticas que requieren una menor dosis y menor frecuencia de administración semanal, resultando en un menor número anual de administraciones y un menor consumo anual de FVIII por paciente, hecho que podría ayudar a los hospitales españoles a predecir el coste anual del tratamiento profiláctico con FVIIIr. Actualmente, damoctocog alfa pegol (Jivi®) en tratamiento profiláctico administrado una vez a la semana o cada 5 días es la opción terapéutica que se asocia con un menor número medio anual de administraciones, y administrado una vez a la semana, cada 5 días o 2 veces a la semana resulta en un menor consumo medio de UI respecto a los otros FVIIIr disponibles en España. ■

REFERENCIAS

1. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801-9.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
3. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1773-9.
4. Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med*. 1994;330(1):38-47.
5. Aznar JA, Abad-Franch L, Cortina VR, Marco P. The national registry of haemophilia A and B in Spain: results from a census of patients. *Haemophilia*. 2009;15(6):1327-30.
6. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):560.
7. Ljung R, Fischer K, Carcao M, Santagostino E, Manco-Johnson MJ, Mathew P. Practical considerations in choosing a factor VIII prophylaxis regimen: Role of clinical phenotype and trough levels. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):913-20.
8. Berntorp E. Future of haemophilia outcome assessment: registries are key to optimized treatment. *J Intern Med*. 2016;279(6):498-501.
9. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 3:117-21.
10. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010;6(1):37-42.
11. Klamroth R, Pollmann H, Hermans C, Faradji A, Yarlak AS, Epstein JD, et al. The relative burden of haemophilia 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(3):412-21.
12. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia*. 2005;11(1):43-8.
13. Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, Garrido C, Pilgaard T, Cooper DL, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia*. 2014;20(1):44-51.
14. Forsyth AL, Witkop M, Lambing A, Garrido C, Dunn S, Cooper DL, et al. Associations of quality of life, pain, and self-reported arthritis with age, employment, bleed rate, and utilization of hemophilia treatment center and health care provider services: results in adults with hemophilia in the HERO study. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1549-60.
15. Loomans JJ, Eckhardt CL, Reitter-Pfoertner SE, Holmström M, van Gorkom BL, Leebeek FWG, et al. Mortality caused by intracranial bleeding in non-severe hemophilia A patients. *J Thromb Haemost*. 2017;15(6):1115-22.
16. Mejia-Carvajal C, Czapek EE, Valentino LA. Life expectancy in hemophilia outcome. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):507-9.
17. Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16 Suppl 5:121.
18. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388(10040):187-97.
19. Shetty S, Ghosh K. Novel therapeutic approaches for haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21(2):152-61.
20. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates. *J Clin Med*. 2017;6(4).
21. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-44.
22. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lisitschkov T, Goranov S, Gercheva L, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost*. 2013;11(6):1119-27.



23. Coppola A, Di Capua M, Di Minno MN, Di Palo M, Marrone E, Ieranò P, et al. Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. *J Blood Med*. 2010;1:183-95.
24. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Soucie JM, Manno CS, Raffini L. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br J Haematol*. 2011;152(2):211-6.
25. Makris M. Prophylaxis in haemophilia should be life-long. *Blood Transfus*. 2012;10(2):165-8.
26. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia*. 2001;7(5):446-52.
27. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up. *J Intern Med*. 1997;241(5):395-400.
28. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992;232(1):25-32.
29. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol*. 1976;33(1):81-90.
30. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1228-36.
31. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia*. 2001;7(1):99-102.
32. Ljung R. Aspects of prophylactic treatment of hemophilia. *Thrombosis Journal*. 2016;14(1):30.
33. Giangrande PLF, Peyvandi F, O'Mahony B, Behr-Gross ME, Hilger A, Schramm W, et al. Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia*. 2017;23(3):370-5.
34. Ljung R, Gretenkort Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol*. 2015;169(6):777-86.
35. Jivi®. Ficha técnica [Internet]. [Accedido el 15 Oct 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jivi-epar-product-information_es.pdf
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [Accedido el 15 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/home.html>.
37. Advate®. Ficha técnica [Internet]. [Accedido el 15 Oct 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000520/WC500022467.pdf.
38. Adynovi®. Ficha técnica [Internet]. [Accedido el 15 Oct 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004195/WC500243895.pdf.
39. Afstyla®. Ficha técnica [Internet]. [Accedido el 15 Oct 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004075/WC500224591.pdf.
40. Elocta®. Ficha técnica [Internet]. [Accedido el 15 Oct 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003964/WC500198642.pdf.
41. Esperoct®. Ficha técnica [Internet]. [Accedido el 15 Oct 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esperoct-epar-product-information_en.pdf
42. Kovaltry®. Ficha técnica [Internet]. [Accedido el 15 Oct 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003825/WC500202781.pdf.
43. NovoEight®. Ficha técnica [Internet]. [Accedido el 15 Oct 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002719/WC500157553.pdf.
44. Nuwiq®. Ficha técnica [Internet]. [Accedido el 15 Oct 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002813/WC500179340.pdf.

45. ReFacto® AF. Ficha técnica [Internet]. [Accedido el 15 Oct 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000232/WC500049008.pdf.
46. Chaugule SS, Hay JW, Young G. Understanding patient preferences and willingness to pay for hemophilia therapies. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1623-30.
47. 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(20):4046-55.
48. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):83-9.
49. van Os SB, Troop NA, Sullivan KR, Hart DP. Adherence to Prophylaxis in Adolescents and Young Adults with Severe Haemophilia: A Quantitative Study with Patients. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0169880.
50. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1677-86.

Financiación

Este proyecto ha sido realizado con financiación de Bayer Hispania.

Conflicto de intereses

Susana Aceituno es empleada de Outcomes¹⁰, una consultora especializada en Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias, que ha recibido soporte financiero para el desarrollo del análisis y la redacción del manuscrito.

Belén Espinós y Meritxell Granell son empleadas de Bayer.