

## Minimización de costos para el tratamiento de la hemofilia A

### Cost Minimization for the Treatment of Hemophilia A

Ivo Heyerdahl-Viau<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8252-2552>

Francisco López-Naranjo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2140-7382>

<sup>1</sup>Departamento de Sistemas Biológicos. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Coyoacán, Ciudad de México.

\*Autor para la correspondencia: [ivoheyerdahl@gmail.com](mailto:ivoheyerdahl@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** La hemofilia A es una enfermedad rara ocasionada por la ausencia o el defecto del factor de coagulación VIII, lo que genera problemas de coagulación y sangrado en los pacientes que padecen la enfermedad.

**Objetivos:** Describir los estudios recientes de análisis de minimización de costos para hemofilia A.

**Métodos:** Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en PubMed y Google Scholar en el período entre el 2019 y el 2024, Se emplearon las palabras clave como hemophilia A; cost minimization analysis; coagulation factor FVIII; emicizumab; pharmacoeconomics. Se incluyeron artículos y resúmenes de congresos publicados en idioma inglés. Asimismo, se complementó la selección de los artículos con trabajos que describen la patofisiología de la hemofilia A y el fundamento de las terapias disponibles para tratarla.

**Resultados:** La terapia de reemplazo con el factor de coagulación VIII es más económica para tratar a los pacientes con hemofilia A, sin inhibidores comparado con emicizumab. Asimismo, al comparar las diferentes variantes y formulaciones del factor de coagulación VIII, se encontró que la tendencia es que este tiene una estructura modificada, y aquellos de vida media extendida son los más convenientes.

**Conclusiones:** La terapia de reemplazo con factor de coagulación VIII es la opción más accesible para pacientes sin inhibidores. Los factores de coagulación VIII de vida media extendida y con modificaciones estructurales, ofrecen ventajas clínicas y económicas. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar costos y eficacia en la toma de decisiones terapéuticas para la hemofilia A.

**Palabras clave:** hemofilia A; análisis de minimización de costos; factor de coagulación VIII; emicizumab.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hemophilia A is a rare disease caused by the absence or defect of coagulation factor VIII, which leads to coagulation and bleeding problems in patients suffering from the condition.

**Objectives:** To describe recent studies involving cost minimization analyses for Hemophilia A.

**Methods:** A literature review was conducted using PubMed and Google Scholar covering the period from 2019 to 2024. Keywords such as "hemophilia A," "cost minimization analysis," "coagulation factor FVIII," "emicizumab," and "pharmacoeconomics" were employed. Articles and conference abstracts published in English were included. Additionally, the selection of articles was supplemented with works describing the pathophysiology of Hemophilia A and the rationale behind the therapies available for its treatment.

**Results:** Replacement therapy with coagulation factor VIII is more cost-effective for treating patients with Hemophilia A, specifically those without inhibitors, compared to emicizumab. Furthermore, when comparing the various variants and formulations of coagulation factor VIII, a trend was observed indicating that products featuring a modified structure, specifically those with an extended half-life, are the most advantageous options.

**Conclusions:** Replacement therapy with coagulation factor VIII represents the most affordable option for patients without inhibitors. Coagulation factor VIII products with an extended half-life and structural modifications offer both clinical and economic advantages. These findings underscore the importance of considering both costs and efficacy when making therapeutic decisions regarding Hemophilia A.

**Keywords:** hemophilia A; cost minimization analysis; coagulation factor VIII; emicizumab.

Recibido: 15/02/2025

Aceptado: 23/03/2025

## Introducción

La hemofilia es una enfermedad rara, genética y congénita que produce trastornos de coagulación caracterizados por hemorragias, principalmente en articulaciones, lo que puede producir daño permanente a las zonas de hemorragia.<sup>(1)</sup> Se estima que esta enfermedad afecta a aproximadamente 400 000 personas alrededor del mundo, pero solo el 25 % de ellas recibe atención médica.<sup>(2)</sup>

Existen dos tipos de hemofilia; la hemofilia A (HA), ocasionada por la deficiencia del factor de coagulación VIII (FVIII) y que representa el 80 % de los casos, y la hemofilia B (HB), que es debida a la deficiencia del factor de coagulación IX (FIX) y representa el 20 % de los casos restantes. Las deficiencias de estos factores de coagulación generan a su vez una incapacidad de generar trombina, lo cual amplifica la fase fluida de la coagulación, ocasionando hemorragias.<sup>(3)</sup>

La hemofilia es una enfermedad muy costosa para los sistemas sanitarios; se ha estimado que en los Estados Unidos de América (EUA) puede representar una carga económica anual de \$ USD 250 000 por cada paciente, de lo cual el 90 % es representado por los factores de coagulación empleados en la terapia de reemplazo.<sup>(4)</sup>

En otro estudio, llevado a cabo en el hospital de maternidad del sector público en Toluca, México, se estimó que el diagnóstico, profilaxis, tratamiento, monitoreo y hospitalización tuvieron un costo global promedio de \$ MXN 6 883 187,4 por paciente, de los cuales > 95 % estaban asociados a la terapia con factores hemostáticos.<sup>(5)</sup>

La hemofilia es una de las 20 enfermedades raras reconocidas en México.<sup>(6)</sup> Aunque no es una enfermedad exclusiva de México, este país es uno de los que más se ve afectado por este padecimiento; en un estudio muy reciente, se estimó que México es por mucho el país en el que los pacientes con HA tienen más episodios de sangrado comparado con los demás países estudiados en ese trabajo y se proyectó una carga económica total anual de \$ USD 64 29 M.<sup>(7)</sup>

Por consiguiente, y debido a los limitados recursos de los sistemas de salud alrededor del mundo, es importante para los financiadores saber tomar una decisión y elegir las opciones terapéuticas más económicas para tratar esta enfermedad, pero sin sacrificar la calidad de los resultados en salud. Para ello, los estudios de minimización de costos son una buena herramienta.

El presente artículo de revisión pretende describir los estudios de análisis de minimización de costos del tratamiento de la HA que se han realizado de 2019 – 2024.

## Métodos

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica en las bases de datos PubMed y Google Scholar. Se emplearon palabras clave como *hemophilia A*, *cost minimization analysis*, *coagulation factor FVIII*, *emicizumab*, *pharmacoeconomics*. Se incluyeron artículos y resúmenes de congreso publicados en idioma inglés en el período de 2019 a 2024. Asimismo, se complementó la selección de los artículos con trabajos que describen la patofisiología de la HA y el fundamento de las terapias disponibles para tratarla.

Términos empleados en la revisión narrativa como término/ símbolo/ abreviaturas:

- \_ Significado: \$ MXN (pesos mexicanos), \$ USD (dólares americanos), ¥ yen, (moneda empleada en Japón); € (euro, moneda empleada en Europa).
- \_ Damoctocog *alfa* pegol FVIII de vida media extendida comercializado por Bayer bajo el nombre comercial Jivi®.
- \_ EUA (Estados Unidos de América)
- \_ FIX (Factor de coagulación IX, cuya deficiencia ocasiona HB)
- \_ FIXa (Factor IX activado)
- \_ FVIII (Factor de coagulación VIII, cuya deficiencia ocasiona HA)
- \_ FVIIIa (Factor VIII activado)
- \_ HA (Hemofilia A)
- \_ HB (Hemofilia B)
- \_ Moroctocog *alfa* FVIII de vida media estándar comercializado por Pfizer bajo el nombre comercial ReFacto AF®.
- \_ Octocogog *alfa* FVIII de vida media estándar comercializado por Bayer bajo el nombre comercial Kovaltry® y por Baxter/ Bioviiix bajo el nombre comercial de Recombinate® y Advate®
- \_ Turoctocog *alfa* FVIII de vida media estándar comercializado por Novo Nordisk bajo el nombre comercial NovoEight®.

## Patofisiología de las hemofilias

Las hemofilias son causadas por mutaciones en genes que codifican para factores de coagulación, los cuales, junto con las plaquetas, participan en la estabilización y retención de los componentes sanguíneos cuando se produce una herida para evitar hemorragias, por tanto, cuando hay deficiencia de estos factores, se produce una hemorragia. En el caso de la HA se trata del gen que produce FVIII, mientras que en el caso de la HB, se trata del gen que produce el FIX.<sup>(3)</sup> Cuando el nivel de

estos factores se encuentran en una concentración  $< 1\%$  de los niveles normales, se considera hemofilia de alta gravedad.<sup>(8)</sup>

El FVIIIa sirve de cofactor para la enzima activada FIXa y el zimógeno FX que se encuentran en la membrana plasmática de la célula. Entonces, FIXa y FX se unen gracias a la interacción simultánea que tienen con FVIIIa, hace que FX se convierta en la enzima activada FXa, que activa la trombina.<sup>(9)</sup>

Por último, es importante considerar que la hemofilia es una enfermedad que suele afectar únicamente a varones, ya que se debe a una mutación en un gen presente en el cromosoma X.<sup>(10,11)</sup>

### Tratamiento de la HA

La terapia estándar para tratar la HA es mediante una terapia de reemplazo en la que a los pacientes se les administra a FVIII de origen recombinante o plasmático.<sup>(12)</sup> Este tratamiento debe administrarse de por vida cada 7 - 14 días o incluso hasta 2 - 3 veces por semana.<sup>(13)</sup>

Sin embargo, existe un problema muy importante en esta terapia; en algunos casos se pueden generar “inhibidores”, que son anticuerpos que neutralizan e inhiben los factores de coagulación FVIII, que se administran en la terapia de reemplazo.<sup>(3)</sup> Se estima que, en general, afecta del 10 – 30 % de los pacientes con HA grave.<sup>(12)</sup>

Debido a las complicaciones en la salud que genera la aparición de inhibidores, también se ve afectado el consumo de recursos sanitarios disponibles para atender al paciente. Por ejemplo, en un estudio realizado en México, se estimó que el costo anual estimado por paciente con HA sin inhibidores era de \$ 1 334 422,4 (MXN), mientras que el costo anual estimado por paciente con HA con inhibidores desarrollados fue de \$ 5 548 765,0 (MXN), es decir, 4,2 veces mayor.<sup>(5)</sup>

Hoy en día la mayoría de los FVIII empleados en la práctica clínica son proteínas recombinantes de vida media normal o extendida o bien incluso con modificaciones estructurales para reducir el riesgo de aparición de inhibidores.<sup>(14)</sup> Algunas características de las diferentes variantes de FVIII disponibles comercialmente (tabla 1)<sup>(14)</sup>

**Tabla 1-** Características de formulaciones de FVIII disponibles en el mercado

FVIII (denominación genérica)	Estructura	Vida media	Origen	Denominación distintiva	Laboratorio
Octocog alfa*	Proteína completa	Estándar	Recombinante (línea celular de ovario de hámster)	Recombinate® Advate®	Baxter/BIOVIIIx Shire

			chino)  (células renales de hámster bebé)	Kovaltry®	Bayer
Moroctocog <i>alfa**</i>	Dominio B eliminado	Estándar	Recombinante  (línea celular de ovario de hámster chino)	ReFacto AF®	Pfizer
Turoctocog <i>alfa***</i>	Dominio B truncado	Estándar	Recombinante  (línea celular de ovario de hámster chino)	NovoEight®	Novo Nordisk
Damoctocog <i>alfa pegol****</i>	Dominio B eliminado	Extendida	Recombinante  (línea celular de ovario de hámster chino)	Jivi®	Bayer

Independientemente, de la aparición o no de inhibidores, se han buscado otras alternativas terapéuticas, como lo es el emicizumab, que es un anticuerpo IgG4 monoclonal biespecífico que imita la función de FVIIIa al lograr unir eficientemente los factores FIXa y FX. La gran ventaja que presenta emicizumab sobre la terapia de reemplazo con FVIII es insensible a los inhibidores, por lo que es una buena opción terapéutica.<sup>(2)</sup>

### Fundamento de los análisis de minimización de costos (AMC)

Un análisis de minimización de costos (AMC) se lleva a cabo para comparar los costos de dos intervenciones terapéuticas diferentes que tienen efectos en salud comparables, es decir, tienen eficacia y tolerabilidad similares, y se busca identificar cual es la opción menos costosa. Por lo tanto, a diferencia de otros estudios farmacoeconómicos como las evaluaciones de costo-efectividad, en este tipo de análisis solo se consideran los costos médicos del tratamiento y no los resultados en salud, debido a que anteriormente ya se ha identificado que las eficacias clínicas para ambas opciones pueden ser consideradas como iguales.<sup>(15,16)</sup>

Asimismo, los AMC también pueden llevarse a cabo para evaluar diferentes preparados o formulaciones de un mismo fármaco, como puede ser el caso de las diferentes variantes del FVIII que se emplean en la terapia de reemplazo.

Al igual que otros estudios farmacoeconómicos, se puede llevar a cabo una simulación a horizontes temporales extendidos. Para construir el modelo económico, los investigadores deben identificar los recursos a utilizar en cada escenario y cuantificarlos en unidades físicas para posteriormente consultar los costos totales.<sup>(17)</sup>

También deben considerar datos epidemiológicos oficiales para que el modelo refleje la realidad de la práctica clínica y tenga poder predictivo preciso. Del mismo modo, se debe establecer la perspectiva del estudio, es decir, identificar el pagador, el cual suele ser el sistema de salud de algún país, aseguradoras de salud o la sociedad en general.<sup>(17)</sup>

### **AMC del tratamiento de la ha con diferentes productos de FVIII**

Como se mencionó anteriormente, ya hay disponibles en el mercado diferentes variantes de FVIII, por lo que es importante elegir la mejor opción terapéutica y, para ello, ya se han realizado AMC que abordan esta cuestión.

Por ejemplo, en un estudio en China, se evaluaron los costos de la implementación de turoctocog *alfa* (Novoeight®), un FVIII recombinante aprobado en ese país en el 2021. El comparador fue el FVIII recombinante comercial más empleado del país, octocog *alfa* (Kovaltry®). El modelo se construyó desde la perspectiva del sistema de salud chino, y se calculó el costo anual de ambos tratamientos para población adulta y pediátrica.<sup>(18)</sup>

Solo se consideraron costos de adquisición de los tratamientos y los costos de atención de los episodios de sangrado. El modelo fue alimentado con datos de ensayos clínicos previamente publicados, así como datos epidemiológicos del país para hacer una proyección general. Como resultado, el modelo arrojó que el empleo de Novoeight®, generaría ahorros anuales de ¥ 15,127 para pacientes pediátricos y ¥ 82,709 para pacientes adultos con HA grave, por lo que el nuevo producto resulta más económico.<sup>(18)</sup>

La diferencia entre Kovaltry® y Novoeight® es que el primero es producido en células renales de hámster bebé y se trata de una proteína completa, mientras que el nuevo producto es generado en células de ovario de hámster chino<sup>(14)</sup> y que tiene el dominio B truncado con el objetivo de reducir la inmunogenicidad.<sup>(19)</sup> Sin embargo, debido a que el estudio descrito se trata de un resumen de congreso, lamentablemente, no se cuenta con detalles sobre el costo y los eventos clínicos de producto.<sup>(18)</sup>

Además de la comparación de diferentes variantes estructurales de FVIII, también se pueden llevar a cabo AMC de preparados de FVIII con diferente vida media. Por ejemplo, en un estudio, se compararon los costos de la terapia con FVIII damoctocog *alfa* pegol (de vida media extendida) contra los costos del empleo de FVIII de vida media estándar (octocog *alfa*, moroctocog *alfa* y turoctocog *alfa*) para pacientes con HA de 12 años o más.

El estudio se realizó a partir de la perspectiva del sector público turco. El modelo desarrollado para el AMC contempló los patrones de utilización de cada producto a partir del resumen del producto comercial y se realizó una proyección simulando la terapia de por vida.<sup>(20)</sup>

También se empleó epidemiología del país para completar el modelo. Debido a la vida media extendida de damoctocog *alfa* pegol, este producto es el que requiere menos consumo, como resultado, se observó que el empleo de este FVIII sobre los de vida media estándar generaría un ahorro en la terapia de por vida de 1, 95 millones – 4, 65 millones de liras turcas por paciente, lo que representó un ahorro de entre el 8 – 19 %. Por lo tanto, el FVIII damoctocog *alfa* pegol es la opción más económica.<sup>(20)</sup> Sin embargo, este trabajo también es un resumen de congreso, por lo que no se cuenta con todos los detalles de los costos de cada terapia evaluada.

### AMC del tratamiento de la ha con FVIII VS emicizumab

Como se mencionó anteriormente, el emicizumab es otra opción terapéutica para tratar la HA en pacientes con y sin inhibidores. En algunos estudios, el emicizumab ha resultado ser más efectivo y menos costoso que la terapia de reemplazo con FVIII para tratar a pacientes con HA sin inhibidores,<sup>(21)</sup> mientras que, otros demuestran completamente lo contrario para este mismo tipo de pacientes.<sup>(22)</sup>

En otro análisis, se concluyó que ambas terapias son igualmente efectivas para tratar a pacientes con HA sin inhibidores.<sup>(23)</sup> Dado a la heterogeneidad de los resultados, un AMC podría ayudar a los financiadores a tomar la decisión.

En un estudio, se desarrolló un modelo para AMC para comparar FVIII y emicizumab como profilaxis para pacientes con HA sin inhibidores desde la perspectiva del sistema de salud de países europeos como Alemania, España, Italia, Francia y el Reino Unido, con un horizonte temporal de 5 años.

El modelo se basó en 100 pacientes, incluyendo un grupo de niños (< 12 años de edad) y otro de adolescentes y adultos (> 12 años de edad). Los costos médicos incluyeron la adquisición de los medicamentos, posible desperdicio de emicizumab como resultado de la disponibilidad comercial del tamaño del vial en particular en relación con el programa de dosificación basado en el peso del paciente y las administraciones adicionales de FVIII por episodios de sangrado. Como resultado,

se observó que el costo total de emplear FVIII es menor (€ 89 320,131 – € 149 990,408), comparado con el de emicizumab (€ 173 417,486 – € 253 240,465). La mayor parte de los costos se debieron a la adquisición y administración de los medicamentos (97 % para FVIII y 93 % para emicizumab), aunque en el caso de emicizumab también afectó mucho el desperdicio asociado al tamaño de los viales (6 % en adolescentes y adultos y 26 % en niños).<sup>(24)</sup>

Los ahorros de emplear FVIII sobre emicizumab fueron de € 84 097,355 – € 103 250,057 para adolescentes y adultos y de € 43 806,974 – € 57 143,667; por lo que esta es, sin dudas, la mejor opción de las dos. Además, al observar las cifras por paciente se obtiene un dato interesante: se obtienen ahorros de € 840 – € 1 032,501 por cada paciente adolescente/adulto y € 438 07 – € 571 437 por cada paciente pediátrico, por lo que, con el uso de FVIII dos veces a la semana pueden tratarse anualmente 100 adolescentes/adolescentes/adultos y 300 niños adicionales.<sup>(24)</sup>

De manera similar, en otro estudio, se evaluaron los costos anuales para el tratamiento de pacientes con HA de 12 años de edad o mayores en México. Las terapias fueron el FVIII damoctocog *alfa* pegol y emicizumab y se consideraron pacientes sin inhibidores.

El modelo se construyó en Microsoft Excel® y se realizó desde la perspectiva del sector público, por lo que solo se consideraron los costos médicos directos. Para construir el modelo, la frecuencia de dosis de emicizumab se basó en lo declarado en la etiqueta y se emplearon promedios de ensayos clínicos para los datos de FVIII. Como resultado, se encontró que el costo anual del empleo de emicizumab fue de \$ MXN 5 527,200, mientras que el de FVIII fue de \$ MXN 3 146,998, lo que representó un ahorro del 43 %, por tanto, para los pacientes mexicanos con HA sin inhibidores de 12 años o más, esta es la mejor opción terapéutica.<sup>(25)</sup> Sin embargo, nuevamente se trata de un resumen de congreso, y no se cuenta con todos los datos del trabajo.

Finalmente, es importante recalcar que estos dos estudios solo consideran a los pacientes de HA sin inhibidores evidentemente debido a que, cuando estos aparecen, la terapia de reemplazo con FVIII deja de ser efectiva y ambas terapias ya no podrían ser comparables. No obstante, la generación de inhibidores es frecuente y preocupante para estos pacientes, por lo que el emicizumab debe seguir como una opción terapéutica disponible.<sup>(26,27)</sup>

### Perspectivas a futuro y oportunidades

En la presente revisión se encontraron cuatro trabajos sobre AMC para el tratamiento de la HA. Dos de ellos compararon FVIII contra emicizumab y los otros dos compararon diferentes productos farmacéuticos de FVIII. Sin embargo, la

mayor limitante de esta revisión es que tres de los cuatro trabajos encontrados son resúmenes de congreso de Value in Health, por lo que no están arbitrados y tampoco se cuenta con toda la información. A pesar de ello, sirven de pauta para observar las tendencias en los resultados, los cuales sugieren que la profilaxis con FVIII es superior al tratamiento con emicizumab, y que los nuevos productos de FVIII (con modificaciones estructurales y de vida media extendida) son los más convenientes para tratar a pacientes con HA en distintas partes del mundo.

Por otro lado, anteriormente mencionado, se estima que México es uno de los países más afectados clínica y económicamente por la hemofilia, es preocupante que no se cuente con más estudios sobre minimización de costos de esta enfermedad en años recientes.

En dicho país existe la Unidad Médica de Alta Especialidad en el hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, que cuenta con la Clínica de Hemofilia, la cual, en el 2019, atendía a 380 pacientes mayores de 16 años, y aunque son pocos pacientes, se declaró que es el centro de salud que más pacientes atendía en los diferentes grados de la enfermedad.<sup>(28)</sup> A nuestro conocimiento, ni siquiera se ha realizado un estudio de costo de la enfermedad en el centro de salud.

Independientemente de ello, es evidente que se trata de un padecimiento muy costoso, por lo que es necesario buscar nuevas alternativas terapéuticas que sean eficaces y puedan reducir los gastos originados al sector salud. En México se han evaluado otras terapias como el uso de crioprecipitados o plasma fresco congelado como tratamiento alternativo a este padecimiento, pero ha resultado ser una estrategia más costosa y menos segura que los factores de coagulación,<sup>(29)</sup> por lo que aún hace falta más trabajo.

Asimismo, México está pasando por una transición para un modelo de compras consolidadas y la estandarización del tratamiento en todas sus instituciones; 80 % de las adquisiciones de FVIII deberán ser de origen recombinante y el resto derivados de plasma, así como la adquisición de emicizumab, pero teniendo como prioridad la profilaxis primaria.

A pesar de que la pandemia por la COVID-19 atrasó el proceso, se espera que pronto se consoliden los acuerdos.<sup>(30)</sup> Estas decisiones podrían verse beneficiadas si se realizan estudios farmacoeconómicos de minimización de costos e impacto presupuestario, por ejemplo, comparando el FVIII recombinante con el de origen plasmático, que no se encontró en la presente revisión.

Se concluye que los estudios de minimización de costos, ayudan a los sistemas de salud a elegir la opción terapéutica más económica para tratar un padecimiento sin sacrificar la calidad de los resultados clínicos. Los estudios encontrados en la

presente revisión indican que la terapia de reemplazo con FVIII son más económicas para tratar a pacientes con HA sin inhibidores comparado con emicizumab. Sin embargo, en caso de aparición de inhibidores estas terapias ya no son comparables y es probable que los pacientes tengan que recurrir a emicizumab. De igual manera, ya se cuenta con diferentes variantes y formulaciones de FVIII. En ese sentido, la tendencia es que los FVIII recombinantes con estructura modificada y aquellos de vida media extendida son más convenientes. No obstante, cabe resaltar que la mayoría de los trabajos encontrados son resúmenes de congreso, por lo que aún hace falta más trabajo en esta línea de investigación, sobre todo en países como México, que es de los principales afectados por esta patología y se encuentra en proceso de transición para la compra consolidada de tratamientos y acuerdos de práctica clínica.

## Referencias bibliográficas

1. Valentino LA, Santaella ME, Carlson SA, Recht M. Contemporary Approaches to Treat People with Hemophilia: What's new and what's not? Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2025;102696. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2025.102696>
2. Debela MB, Bekele K, Zenbaba D. The prevalence of Hemophilia A in males in Africa: evidence from a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2024;24(1):2582. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-024-20165-w>
3. López-Arroyo JL, Pérez-Zúñiga JM, Merino-Pasaye LE, Saavedra-González A, Alcivar-Cedeño LM, Álvarez-Vera JL, *et al.* Consenso de hemofilia en México. Gaceta Médica de México. 2021;157:S1-S35. DOI: <https://doi.org/10.24875/gmm.m20000451>
4. Rodríguez-Merchan EC. The cost of hemophilia treatment: the importance of minimizing it without detriment to its quality. Expert Rev Hematol. 2020;13(3):269-74. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1716726>
5. López-Facundo A, Rodríguez-Castillejos C, Romero Y, Gay J, Prada D. Economic impact of inhibitors in pediatric hemophilia A. 2018;155(4):369-76. DOI: <https://doi.org/10.24875/GMM.19004674>
6. Gobierno de México ¿Qué son las enfermedades raras? | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx. 2019 [acceso 24/12/2022]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/que-son-las-enfermedades-raras-193280>
7. Chandrasekaran R, Dávoli M, Zulaiha Muda, Uendy Pérez-Lozano, Naouel Salhi, Saxena N, *et al.* Estimating the impact of improved management of haemophilia a

- on clinical outcomes and healthcare utilisation and costs. BMC Research Notes. 2023;16(1):327. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-023-06552-3>
8. Castaman G. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. Haematologica. 2019;104(9):1702. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.221093>
9. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, Okuyama-Nishida Y, Moriyama C, Wakabayashi T, *et al*. Identification and Multidimensional Optimization of an Asymmetric Bispecific IgG Antibody Mimicking the Function of Factor VIII Cofactor Activity. PLoS One. 2013;8(2):e57479. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057479>
10. NORD. Hemophilia B - Symptoms, Causes, Treatment. 2023 [acceso 19/09/2023]. Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-b/>
11. Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Pavlova A. Insights into the Molecular Genetic of Hemophilia A and Hemophilia B: The Relevance of Genetic Testing in Routine Clinical Practice. Hamostaseologie. 2022;42(6):390. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1945-9429>
12. Nogami K, Shima M. New therapies using nonfactor products for patients with hemophilia and inhibitors. Blood. 2019;133(5):399-406. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-820712>
13. Rodríguez-Merchan C, Soroka AB, Feoktistova SG, Mityaeva ON, Volchkov PY. Gene Therapy Approaches for the Treatment of Hemophilia B. Int J Mol Sci. 2023;24(13):10766. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241310766>
14. Schiavoni M, Napolitano M, Giuffrida G, Coluccia A, Siragusa S, Calafiore V, *et al*. Status of Recombinant Factor VIII Concentrate Treatment for Hemophilia a in Italy: Characteristics and Clinical Benefits. Front Med. 2019;6:261. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00261>
15. Kumar S, Baldi A. Pharmacoeconomics: Principles, Methods and Economic Evaluation of Drug Therapies. PharmTechMedica. 2013 [acceso 19/09/2023];2(5):362-9. Disponible en: <https://www.jetir.org/papers/JETIR1901882.pdf>
16. Tonin FS, Aznar-Lou I, Pontinha VM, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Principles of pharmacoeconomic analysis: the case of pharmacist-led interventions. Pharm Pract (Granada). 2021;19(1):1-10. DOI: <https://dx.doi.org/10.18549/pharmpract.2021.1.2302>
17. Duenas A. Cost-Minimization Analysis. Encycl Behav Med. 2020;570-1. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-39903-0\\_1376](https://doi.org/10.1007/978-3-030-39903-0_1376)
18. Dou L, Zhen R, Zhang Y, Li S. EE151 Cost Minimization Analysis Evaluating Turoctocog ALFA (NOVOEIGHT®) and Product X As Prophylaxis Treatment for Paediatric and Adult Patients with Severe Haemophilia a in China. Value Heal. 2022

- [acceso 11/11/2023];25(7):S363-4. Disponible en:  
[https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(22\)00601-5/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(22)00601-5/fulltext)
19. Zanon E. Damoctocog Alfa Pegol for Hemophilia A Prophylaxis: An Italian Multicenter Survey. *Pharm.* 2023;16(9):1195. DOI:  
<https://doi.org/10.3390/ph16091195>
20. Gürsoy K, Saribal B, Saylan M. EE38 Cost-Minimization Analysis of Damoctocog Alfa Pegol With the Treatment of Hemophilia A in Turkey. *Value Heal.* 2022 [acceso 11/11/2023];25(12):S60. Disponible en:  
[https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(22\)02495-0/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(22)02495-0/fulltext)
21. Decker-Palmer M, Lin CW, Wilson M, McDade C, Bawa K, Kowal S, *et al.* Cost-Effectiveness of Emicizumab for Prophylaxis in People with Severe Hemophilia A without Inhibitors. *Blood.* 2022;140(Supplement\_1):13041-2. DOI:  
<https://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-162276>
22. Sun SX, Wu Y, McDermott M, van Keep M. Cost-Effectiveness Model of Recombinant FVIII *versus* Emicizumab Treatment of Patients With Severe Hemophilia A Without Inhibitors. *Blood.* 2019;134(Supplement\_1):2102. DOI:  
<https://doi.org/10.1182/blood-2019-124421>
23. Klamroth R, Wojciechowski P, Aballéa S, Diamand F, Hakimi Z, Nazir J, *et al.* Efficacy of rFVIII Fc *versus* emicizumab for the treatment of patients with hemophilia a without inhibitors: Matching-adjusted indirect comparison of A-LONG and HAVEN Trials. *J Blood Med.* 2021;12:115-22. DOI:  
<https://doi.org/10.2147/JBM.S288283>
24. Mancuso ME, Castaman G, Pochopien M, Aballéa S, Drzewiecka A, Hakimi Z, *et al.* Cost-minimization analysis of recombinant factor VIII Fc *versus* emicizumab for treating patients with hemophilia A without inhibitors in Europe. *J Med Econ.* 2022;25(1):1068-75. DOI: <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2115777>
25. Monroy Cruz B, ramirez Gamez J. EE222 Cost Minimization Analysis of Damoctocog Alfa Pegol in the Treatment of Severe Hemophilia A Patients in Mexico. *Value Heal.* 2023 [acceso 11/11/2023];26(12):S93-4. Disponible en:  
[https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(23\)03620-3/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(23)03620-3/fulltext)
26. Linari S, Castaman G. Concomitant use of RFVIIA and emicizumab in people with hemophilia a with inhibitors: Current perspectives and emerging clinical evidence. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:461-9. DOI:  
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S205310>
27. Carcao M, Mancuso ME, Young G, Jiménez-Yuste V. Key questions in the new hemophilia era: update on concomitant use of FVIII and emicizumab in hemophilia A patients with inhibitors. *Expert Rev Hematol.* 2021;14(2):143-8. DOI:  
<https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1875817>

28. Gobierno de México. Especialistas del IMSS atienden a pacientes con Hemofilia | Sitio Web “Acercando el IMSS al Ciudadano”. 2019 [acceso 11/11/2023]. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201904/089>
29. Salinas-Escudero G, Castillo-Martínez ID, Martínez-Valverde S, Garduño-Espinosa J, Carrillo-Vega MF. Análisis de minimización de costos entre dos tratamientos a demanda de hemofilia A en niños en México ¿Son los crioprecipitados una opción más económica? Rev Hematol. 2020;21(2):92-102. DOI: [https://doi.org/10.24245/rev\\_hema](https://doi.org/10.24245/rev_hema)
30. Diminno GG, Milena L, Cabrera A, Urcia NL, Bordone R, Murillo CM, *et al.* Prophylaxis and hemophilia care in LATAM: Baring it all—Highlights from the CLAHT 2021 symposium. eJHaem. 2022;3(4):1287-99. DOI: <https://doi.org/10.1002/jha2.503>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.