



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N.º 047-DETS-IETSI-2022

EFICACIA Y SEGURIDAD DE EMICIZUMAB EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA A (DEFICIENCIA  
CONGÉNITA DEL FACTOR VIII), CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS  
INHIBIDORES DEL FACTOR VIII Y QUE FRACASAN O NO SON  
CANDIDATOS A LA TERAPIA DE INMUNOTOLERANCIA CON FACTOR  
VIII



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

*Diciembre, 2022*

## EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Roman Edén Galán Rodas - sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. Elda Amaya Riveros – directora (e), Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



## CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Adriana Janet Bustinza Alvarez, médica hematóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

La Dra. Adriana Janet Bustinza Alvarez que participa como consultora en aspectos clínicos declaró presentar conflicto de interés con la empresa ROCHE FARMA (PERU) S.A., titular del registro del medicamento evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de emicizumab en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del factor VIII y que fracasan o no son candidatos a la terapia de inmunotolerancia con factor VIII. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 047-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

Adapted Inhib-QoL	<i>Adapted Inhibitor-Specific Quality of Life Assessment with Aspect of Caregiver Burden.</i>
BSH	<i>British Society for Haematology.</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.</i>
CCPa	Concentrado de complejo protrombínico activado.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.
EA	Eventos adversos.
EC	Ensayo clínico.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
EMA	<i>European Medicines Agency.</i>
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria.
FDA	<i>Food and Drug Administration.</i>
FVIIra	Factor VII recombinante activado.
FVIII	Factor VIII.
GPC	Guía de práctica clínica.
Haemo-QoL-SF	<i>Haemophilia-Quality of Life-Short Form.</i>
IC	Intervalo de confianza.
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review.</i>
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.</i>
ITI	Inducción de tolerancia inmunológica.
MINSA	Ministerio de Salud del Perú.
NIS	<i>Non-interventional study.</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud.
RS	Revisión sistemática.
WFH	<i>World Federation of Hemophilia.</i>



## CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	10
	A. ANTECEDENTES.....	10
	B. ASPECTOS GENERALES .....	12
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS .....	15
III.	METODOLOGÍA.....	18
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	18
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	18
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	19
IV.	RESULTADOS .....	20
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	21
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	23
	i. Guías de práctica clínica.....	23
	ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias .....	25
	iii. Ensayos clínicos.....	27
V.	DISCUSIÓN .....	36
VI.	CONCLUSIONES .....	43
VII.	RECOMENDACIONES .....	45
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	46
IX.	ANEXO .....	51
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso .....	51
X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO .....	52



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La hemofilia A es un trastorno hemorrágico hereditario ligado al cromosoma X que produce una deficiencia del factor VIII (FVIII). Esta enfermedad es considerada en el Perú y el mundo una enfermedad rara o huérfana, con una prevalencia a nivel mundial de 17.1 casos por cada 100 000 hombres.
- La hemofilia A se caracteriza por el sangrado excesivo después de un trauma o cirugía, o sangrado espontáneo. En consecuencia, genera discapacidad, y con ello el deterioro progresivo de la calidad de vida. El principal tratamiento es la terapia de reemplazo con FVIII; no obstante, aproximadamente un 30 % de los pacientes desarrollan anticuerpos inhibidores del FVIII que neutralizan su actividad; en los que no es posible usar el reemplazo de FVIII para tratar o proporcionar profilaxis contra el sangrado. Ante este escenario, una alternativa es intentar erradicar los anticuerpos inhibidores a través de la inducción de tolerancia inmunológica (ITI). Alrededor del 20 % al 30 % de los pacientes que se someten a la ITI fracasan al tratamiento presentando persistencia de los inhibidores de FVIII. Por otro lado, algunos pacientes con inhibidores, no son candidatos a este tratamiento debido a que tienen características por las que el pronóstico de éxito es bajo (>5 años entre la presentación del inhibidor y el inicio de ITI, título de inhibidor >10 UB/ml al inicio de la ITI, etc.) o no tienen un adecuado acceso venoso periférico.
- Las alternativas de tratamiento para los pacientes pediátricos con hemofilia A con inhibidores, que fracasan o no son candidatos a la ITI (población objetivo) son el uso de agentes de bypass como el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) o el factor VII recombinante activado (FVIIra). Recientemente se ha desarrollado una alternativa para el tratamiento profiláctico basada en anticuerpos monoclonales (ie. emicizumab). Esta opción de tratamiento, forma parte de las recomendaciones de las guías de prácticas (GPC) internacionales sobre hemofilia.
- En EsSalud, la población objetivo dispone del CCPa o FVIIra para el manejo profiláctico de la enfermedad. Dichos tratamientos se administran por vía intravenosa tres veces por semana (CCPa) o diariamente (FVIIra) para prevenir las hemorragias. Los especialistas en hematología de EsSalud sugieren que el uso emicizumab podría ser una mejor opción para el tratamiento profiláctico de estos pacientes, debido a que emicizumab tiene un mecanismo de acción similar al del FVIII y que su administración es por vía subcutánea; por lo cual esperan un mejor control del sangrado y una mejor calidad de vida en comparación con los tratamientos actualmente disponibles.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 047-DETS-IETSI-2022  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE EMICIZUMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA A (DEFICIENCIA CONGÉNITA DEL FACTOR VIII), CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII Y QUE FRACASAN O NO SON CANDIDATOS A LA TERAPIA DE INMUNOTOLERANCIA CON FACTOR VIII

- Emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado de tipo IgG4. Se une al factor IX activado y al factor X, imitando la actividad del FVIII. Emicizumab no presenta ninguna relación estructural ni homología de secuencia con el factor VIII.
- Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de emicizumab en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del FVIII), con presencia de anticuerpos inhibidores y que fracasan o no son candidatos a la terapia de ITI.
- Luego de la búsqueda bibliográfica hasta setiembre de 2022, se identificó una GPC desarrollada por la World Federation of Hemophilia (WFH), una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) desarrollada por el Institute for Clinical and Economic Review (ICER) y un ensayo clínico (EC) de fase III denominado HAVEN 2.
- La única GPC identificada que brinda recomendaciones específicas para la población objetivo recomienda el uso de emicizumab sobre el uso CCPa o FVIIra como tratamiento profiláctico. La evidencia de respaldo procede de pacientes adolescentes y adultos, en los cuales se evaluó emicizumab frente a la no profilaxis. Así, tomando en cuenta su metodología, que dicha recomendación está basada en evidencia que no compara emicizumab frente a CCPa o FVII y en la opinión de expertos; por lo tanto, la recomendación debe tomarse con cautela. Cabe señalar que otras guías, para una población más amplia, también recomiendan el uso de emicizumab, frente al uso de agentes de bypass, en pacientes con hemofilia A e inhibidores indistintamente del antecedente de tratamiento con ITI.
- La ETS evaluada, basándose en el estudio HAVEN 2 (pacientes pediátricos) y HAVEN 1 (pacientes adolescentes y adultos) concluye que emicizumab proporciona al menos un pequeño beneficio para la salud y es más costo-efectivo en comparación con CCPa o FVIIra como tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A e inhibidores, que no serán tratados con ITI o para quienes la ITI no tuvo éxito. Sin embargo, se debe precisar que los resultados de la evaluación de la costo-efectividad no pueden ser extrapolados a EsSalud debido a las diferencias en los contextos sanitarios.
- Sobre el EC HAVEN 2, fue el único EC que evaluó emicizumab específicamente en pacientes pediátricos con de hemofilia A, con presencia inhibidores (n=88), de los cuales el 72 % recibió y fracaso previamente a la ITI. Los pacientes recibieron tres esquemas de mantenimiento con emicizumab. El grupo A recibió 1.5 mg/kg cada semana, el grupo B recibió 3.0 mg/kg cada dos semanas y el grupo C recibió 6 mg/kg cada cuatro semanas. Los resultados descriptivos de este EC no aleatorizado





de fase III en las tasas anualizadas de eventos hemorrágicos, eventos hemorrágicos tratados, hemorragias articulares tratadas, hemorragias espontáneas tratadas y hemorragias de la articulación diana tratadas, a las 52 semanas de tratamiento, fueron <4 eventos (3.2, 0.3, 0.2, 0.0, no estimable [grupo A]; 1.5, 0.2, 0.2, no estimable, 0.2 [grupo B]; 3.8, 2.2, 1.7, 0.8, 0.5 [grupo C]; respectivamente).

- Así también, los resultados en la calidad de vida y la asistencia a la escuela/guardería sugieren una mejoría con el uso de emicizumab. Los resultados mostraron que con emicizumab los puntajes totales y los puntajes en la salud física mejoraron en la semana 25 y 49 respecto al basal, generalmente, en 10 puntos a más, medidos a través de dos cuestionarios Haemo-QoL-SF e Inhib-QoL. Los investigadores señalaron que una mejora de 10 puntos a más representaría un cambio clínicamente relevante; no obstante, aún no se cuenta con umbrales validados para una respuesta clínicamente significativa para ambos cuestionarios, lo cual limita la interpretación de los resultados. Sobre la asistencia a la escuela/guardería, para el grupo A (n=65), se mostró un incremento en la proporción de pacientes que asistieron a la escuela/guardería a la semana 13 de tratamiento con emicizumab, con respecto al inicio del estudio (61 % vs. 28 %, respectivamente) que se mantuvo hasta la semana 49 (78 %). Esto representa que el número de niños que fueron capaces de retomar sus actividades cotidianas luego del tratamiento con emicizumab aumentó, lo que, a su vez, influye positivamente en la calidad de vida de estos pacientes. Por otra parte, el estudio presenta limitaciones (diseño de etiqueta abierta, falta de grupo control) que no permiten concluir sobre una relación causa-efecto entre el uso de emicizumab y los desenlaces evaluados.

- Adicionalmente, para un subgrupo de 15 pacientes, se comparó la tasa de eventos hemorrágicos tratados obtenida con la profilaxis con agentes de bypass (documentada de su previa participación en el estudio NIS [NCT02476942]) vs. la profilaxis con emicizumab obtenido del estudio HAVEN 2. Los resultados de esta comparación mostraron diferencias a favor de emicizumab (21.1 vs. 0.3, reducción del riesgo de hemorragia del 99 % [IC 95 %: 97.4 a 99.4]). Cabe señalar, que a pesar de las limitaciones que presenta este resultado comparativo (los tratamientos fueron administrados en diferentes periodos de tiempo, existe el riesgo de que se haya brindado mayores cuidados o atenciones a los pacientes que favorecieran a emicizumab), la gran diferencia observada en la tasa de eventos hemorrágicos tratados sugiere que emicizumab sí sería eficaz en el tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos con hemofilia A e inhibidores.
- Sobre la seguridad, se reportaron eventos adversos (EA) serios en alrededor del 20 % de los pacientes tratados con emicizumab en el EC HAVEN 2. Cabe señalar



que en el estudio NIS, el 29 % (4/14) de pacientes <12 años que recibieron agentes de bypass como tratamiento profiláctico presentó EA serios. Si bien no se cuenta con evidencia comparativa que evalúe la seguridad entre emicizumab y agentes de derivación, procedentes de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estos resultados sugirieron que el tratamiento profiláctico con emicizumab tiene perfil de seguridad similar o mejor al tratamiento profiláctico con CCPa o FVIIra (comparadores de la PICO del presente dictamen) en pacientes pediátricos con hemofilia A e inhibidores. Es importante señalar que, al ser la hemofilia A una enfermedad rara de tipo crónica, son necesarios estudios de mayor tiempo de seguimiento que permitan corroborar la seguridad de emicizumab en periodos más prolongados de uso.



- El uso de CCPa o FVIIra para la profilaxis en la población objetivo, requiere que el paciente tenga buen acceso venoso periférico de manera constante (diario o tres veces por semana), lo cual es complicado sobre todo para los pacientes pediátricos. De lo contrario, existe la opción de utilizar un catéter de acceso venoso central, el cual incrementa el riesgo de infecciones sistémicas y muerte para los pacientes. Por su parte, emicizumab se administra por vía subcutánea y su frecuencia de uso es menor (1 vez por semana, o 1 vez cada 2 semanas, o 1 vez cada 4 semanas), en comparación con los agentes de bypass: CCPa o FVIIra; por lo tanto, esto representaría un beneficio adicional para la población objetivo.
- El costo de oportunidad podría ser favorable para el uso emicizumab, considerando que su costo es de 4 % hasta 76 % menor que el costo de tratamiento con CCPa o de 29 % hasta 64 % menor que el costo de tratamiento con FVIIra; los cuales son tratamientos comparadores actualmente disponibles en EsSalud; aunque son necesarios análisis de costo-efectividad adicionales.
- Así, considerando que: i) en EsSalud, la población objetivo recibiría CCPa o FVIIra como tratamiento profiláctico; ii) el uso de la terapia profiláctica con CCPa o FVIIra, que no sustituye la función del FVIII deficiente, es complicado para los pacientes pediátricos (se necesita buen acceso venoso periférico constante) o requiere la utilización de un catéter venoso central que incrementa el riesgo de infecciones y muerte; iii) existe limitada evidencia que evalúe emicizumab en pacientes pediátricos con hemofilia A por ser una población vulnerable y con una enfermedad rara/huérfana; iv) a pesar de las limitaciones que presenta el único EC identificado que evaluó emicizumab en la población objetivo, las diferencias observadas a favor de emicizumab frente al uso de CCPa o FVIIra sugieren un beneficio en términos del control de eventos hemorrágicos, con perfiles de seguridad similares; v) además, el uso de emicizumab mejoró la proporción de pacientes que asistieron a la escuela/guardería, con respecto al inicio del tratamiento; vi) la GPC recomendó el



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 047-DETS-IETSI-2022  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE EMICIZUMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNOSTICO DE HEMOFILIA A (DEFICIENCIA CONGÉNITA DEL FACTOR VIII), CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII Y QUE FRACASAN O NO SON CANDIDATOS A LA TERAPIA DE INMUNOTOLERANCIA CON FACTOR VIII

uso de emicizumab, sobre el uso de CCPa o FVIIra para la población objetivo, basado en evidencia que no compara emicizumab frente a CCPa o FVIIra y en consenso de expertos; vii) la ETS, tomando en cuenta el EC HAVEN 2, concluyó que en niños, emicizumab proporciona al menos un pequeño beneficio para la salud y es más costo-efectivo en comparación con CCPa o FVIIra como tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A e inhibidores, que no serán tratados con ITI o para quienes la ITI no tuvo éxito; viii) la vía de administración subcutánea de emicizumab y su menor frecuencia de dosis, comparado con CCPa o FVIIra, representaría un beneficio para el paciente, ix) existe plausibilidad biológica para el uso de emicizumab considerando que su mecanismo de acción sustituye la función del FVIII deficiente y x) el costo de oportunidad podría ser favorable para el uso emicizumab, tomando en cuenta que su costo es de 4 % hasta 76 % menor que el costo de los tratamientos comparadores actualmente disponibles en EsSalud; aunque son necesarios análisis de costo-efectividad adicionales; podemos concluir que el uso de emicizumab podría considerarse como una alternativa de tratamiento profiláctico para los pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del FVIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del FVIII y que fracasan o no son candidatos a la ITI.



- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de emicizumab en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del FVIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del FVIII y que fracasan o no son candidatos a la ITI, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de emicizumab en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del factor VIII y que fracasan o no son candidatos a la terapia de inmunotolerancia con factor VIII. Así, la Dra. Claudia Cynthia Lazo Salas, médico especialista en hematología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo (HNCASE) y la Dra. Adriana Bustinza Álvarez, médico especialista en hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envían a través del Comité Farmacoterapéutico del HNCASE y HNERM al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico emicizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

**Tabla 1. Pregunta PICO inicial del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo**

<b>Población</b>	Paciente masculino menor de edad (menor de 18 años), quien cursa con hemofilia A severa (FVIII: C=<1%) congénita e inhibidores contra el FVIII
<b>Intervención</b>	Emicizumab (vías de administración subcutánea) Dosis de carga: 3 mg/kg cada semana, las primeras 4 semanas Dosis de mantenimiento a partir de la semana 5: 6 mg/kg cada semana
<b>Comparador</b>	Profilaxis con concentrado complejo protrombínico activado – CCPa (vía de administración intravenosa)
<b>Desenlace</b>	Disminución de complicaciones futuras asociadas a artropatías por hemartrosis repetidas; Mejorar/asegurar la adherencia al tratamiento; Disminución de consultas prioritarias, de urgencias u hospitalizaciones por concepto de sangrados; Disminución de cirugías ortopédicas secundarias a artropatía hemofílica; Disminución en los costos de la atención derivadas por aplicación de factores de coagulación o agentes de bypass; Mejorar la calidad de vida en términos de salud articular, discapacidad física, disminución de ausentismo escolar, disminución de dolor, evitar la restricción de la actividad física

**Tabla 2. Pregunta PICO inicial del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins**

<b>Población</b>	Paciente pediátrico con hemofilia A e inhibidores contra el factor VIII
<b>Intervención</b>	Uso de emicizumab subcutáneo como profilaxis de eventos hemorrágicos
<b>Comparador</b>	Agente de bypass como profilaxis de eventos hemorrágicos
<b>Desenlace</b>	Disminuir la tasa anual de sangrados. Mejorar la salud articular al disminuir y/o evitar las articulaciones diana. Mejorar la adherencia y evitar las complicaciones por venopunciones. Mejorar la calidad de vida del paciente



**Tabla 3. Pregunta PICO inicial del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins**

<b>Población</b>	Paciente pediátrico de 4 años con hemofilia A e inhibidores de alta respuesta, con falla a inmunotolerancia o no candidato a inmunotolerancia con factor VIII
<b>Intervención</b>	Uso de emicizumab subcutáneo como profilaxis de eventos hemorrágicos
<b>Comparador</b>	Agente de bypass como profilaxis de eventos hemorrágicos
<b>Desenlace</b>	Disminuir la tasa anual de sangrados. Mejorar la salud articular al disminuir y/o evitar las articulaciones diana. Mejorar la adherencia y evitar las complicaciones por venopunciones. Mejorar la calidad de vida del paciente



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en hematología, Dra. Adriana Janet Bustinza Álvarez, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

**Tabla 4. Pregunta PICO validada con los especialistas**

<b>Población</b>	Pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del factor VIII y que fracasan* o no son candidatos <sup>§</sup> a la terapia de inmunotolerancia con factor VIII
<b>Intervención</b>	Uso profiláctico de emicizumab 3 mg/kg, vía subcutánea, una vez por semana durante 4 semanas (dosis de carga), seguido por una dosis de mantenimiento de 1.5 mg/kg una vez por semana, o 3 mg/kg una vez cada dos semanas, o 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas

<b>Comparador</b>	Uso profiláctico de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) o de factor VII recombinante activado
<b>Desenlace</b>	Tasa anual de sangrados Complicaciones asociadas a hemartrosis repetidas, hemorragia intracraneal Resolución de articulaciones diana Cirugías ortopédicas secundarias a artropatía hemofílica Dolor articular Días de ausentismo escolar Adherencia al tratamiento Calidad de vida Eventos adversos

\* El fracaso se define como la incapacidad para lograr una inmunotolerancia exitosa dentro de los 2 o tres años posteriores de inicio de la terapia de inmunotolerancia con factor VIII. La inmunotolerancia exitosa se define como un título de Bethesda persistentemente negativo, acompañado de una farmacocinética normal del factor VIII, que incluye la recuperación del factor VIII en más del 66 % y una vida media de >6 horas (Srivastava et al 2020).

‡ El paciente no tiene acceso venoso periférico adecuado o factores pronósticos negativos según la *World Federation of Hemophilia* (Collins et al., 2013; Valentino et al., 2015), o suspensión de la inmunotolerancia por incidente adverso.

## B. ASPECTOS GENERALES

La hemofilia A es un trastorno hemorrágico hereditario ligado al cromosoma X, cuya mutación cromosómica resulta en una deficiencia o ausencia del factor VIII (FVIII) de la coagulación (DynaMed, 2022b). El FVIII en su forma activa (FVIIIa) sirve como cofactor para la serina proteasa del factor IX activado (FIXa) en la conversión del factor X en factor X activado (FXa) de la cascada de la coagulación sanguínea. La hemofilia A es considerada una enfermedad rara o huérfana (Orphanet, 2022), con una prevalencia a nivel mundial de 17.1 casos por cada 100 000 hombres (Iorio et al., 2019). Asimismo, en el Perú, la hemofilia A o deficiencia congénita del FVIII forma parte del Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas aprobado bajo la Resolución Ministerial N° 230-2020-MINSA, con la finalidad de declarar de interés nacional y atención preferente el tratamiento de personas con enfermedades raras o huérfanas en las prestaciones de salud (MINSA, 2020). Cabe resaltar que la hemofilia A fue considerada por el Ministerio de Salud del Perú dentro del grupo 2 con la categoría de "Alta Prioridad" en el 2014 (MINSA, 2014).

La hemofilia A se caracteriza por el sangrado excesivo después de un trauma o cirugía, o sangrado espontáneo, principalmente en pacientes con hemofilia A severa (DynaMed,



2022b). Los sangrados espontáneos ocurren generalmente en las articulaciones, los músculos y los tejidos blandos; pero también pueden ocurrir a nivel del sistema gastrointestinal o intracraneal, considerados potencialmente mortales (DynaMed, 2022b). La consecuencia principal de esta enfermedad es la discapacidad, y con ello el deterioro progresivo de la calidad de vida a una edad muy temprana (Herrera-Cunti et al., 2021).



El manejo óptimo de los pacientes con hemofilia A es complejo, involucra de manera primordial la elección del tratamiento y las intervenciones dirigidas a reducir las complicaciones de la hemofilia; así como, el mantenimiento de la salud de rutina y la atención integral para reducir otros riesgos relacionados a prevenir los sangrados (Hoots & Shapiro, 2022b). Los objetivos del tratamiento y la atención integral del paciente con hemofilia A son: prevenir las hemorragias y daños en las articulaciones, tratamiento oportuno de los episodios hemorrágicos, manejo del dolor, manejo de complicaciones (musculoesqueléticas, hemorrágicas, entre otros), manejo de inhibidores del FVIII, manejo psicosocial, entre otros aspectos (DynaMed, 2022b). El principal tratamiento para la hemofilia A es la terapia de reemplazo con FVIII; no obstante, aproximadamente un 30 % de los pacientes desarrollan anticuerpos inhibidores del FVIII (aloanticuerpos de tipo IgG), que neutralizan su actividad (Hoots & Shapiro, 2022a). En consecuencia, las personas que desarrollan anticuerpos inhibidores a menudo ya no pueden usar el reemplazo de FVIII para tratar el sangrado o proporcionar profilaxis contra el sangrado. Ante este escenario, una alternativa es intentar erradicar los anticuerpos inhibidores a través de la inducción de tolerancia inmunológica (ITI) con FVIII.



La ITI consiste en administrar FVIII durante un periodo de meses a años, con el objetivo de eliminar el inhibidor y restaurar la respuesta clínica normal al FVIII (DynaMed, 2022a). Los regímenes de ITI varían ampliamente, pero generalmente incluyen dosis altas (diarias) o dosis bajas (cada dos días o tres veces por semana) de FVIII con o sin inmunomodulación, por vía intravenosa. La tasa de éxito de la ITI es del 70 % al 80 % en pacientes con hemofilia A severa. Los predictores de éxito incluyen título de inhibidor histórico máximo  $\leq 200$  unidades Bethesda (UB)/ml, título de inhibidor  $< 10$  UB/ml antes del inicio de la ITI, título de inhibidor máximo durante la ITI  $< 200$  UB/ml, edad  $< 8$  años al inicio de la ITI, inicio de la ITI  $< 5$  años después del diagnóstico del inhibidor e interrupciones de ITI  $< 2$  semanas de duración (DynaMed, 2022a). Sin embargo, alrededor del 20 % al 30 % de los pacientes que se someten a la ITI fracasan al tratamiento presentando persistencia de los inhibidores de FVIII. Por otro lado, para algunos pacientes con inhibidores del FVIII, la ITI no es una opción de tratamiento. Esto debido a que tienen características por las que el pronóstico de éxito sería bajo (por ejemplo:  $> 5$  años entre la presentación del inhibidor y el inicio de ITI, título de inhibidor  $> 10$  UB/ml al inicio de la ITI, etc.) o, especialmente en el caso de los pacientes pediátricos, el acceso venoso periférico no es adecuado para la ITI (Collins et al., 2013; Valentino et al., 2015); denominándose así pacientes no candidatos a la ITI.




El manejo profiláctico de pacientes pediátricos con hemofilia A con presencia de inhibidores, que fracasan o no son candidatos a la ITI se basa en el uso de agentes bypass, tales como el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) o el factor VII recombinante activado (FVIIra) que no sustituyen la función del factor deficiente (función que cumple el FVIII en la cascada de la coagulación) pero que constituyen una alternativa terapéutica de profilaxis (IETSI-EsSalud, 2021). Recientemente ha surgido una nueva alternativa para el tratamiento profiláctico de la hemofilia A con presencia de inhibidores del FVIII, basada en anticuerpos monoclonales (i.e. emicizumab). Esta opción de tratamiento, actualmente, forma parte de las recomendaciones de las guías de prácticas (GPC) internacionales sobre hemofilia (Rayment et al., 2020; Srivastava et al., 2020), las cuales indican que emicizumab puede ser adecuado profilácticamente para prevenir las hemorragias y que su función (que imita la función del FVIII) no se vería afectada por la presencia de inhibidores del FVIII debido a sus diferencias estructurales (DynaMed, 2022b; Rayment et al., 2020; Srivastava et al., 2020).

En EsSalud, los pacientes pediátricos con hemofilia A, con presencia de anticuerpos inhibidores y que fracasan o no son candidatos a la terapia de ITI con FVIII, disponen del CCPa o FVIIra para el manejo profiláctico de la enfermedad. Cabe señalar que el FVIIra se encuentra como producto de uso por fuera del petitorio, para pacientes con hemofilia A que no responden al CCPa (IETSI-EsSalud, 2016). Estos tratamientos actualmente disponibles son administrados por vía intravenosa tres veces por semana (CCPa) o diariamente (FVIIra) para prevenir las hemorragias. Los especialistas en hematología de EsSalud sugieren que el uso emicizumab, un anticuerpo monoclonal, podría ser una mejor opción para el tratamiento profiláctico de estos pacientes, considerando que emicizumab tiene un mecanismo de acción similar al del FVIII y que su administración es por vía subcutánea. De esta forma, los médicos especialistas consideran que el uso de emicizumab beneficiaría a estos pacientes pediátricos con hemofilia A, en términos de una menor tasa de sangrados y una mejor calidad de vida para los pacientes.


De este modo, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de emicizumab para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del FVIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del FVIII y que fracasan o no son candidatos a la terapia de ITI con FVIII.

## C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS


### Emicizumab (Hemlibra®)



Emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado contra dos factores de la coagulación humanos el factor IXa y el factor X, e imita la actividad del FVIII. Emicizumab ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), desde noviembre de 2017 (Drugs.com [Internet], 2022), indicado para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos en pacientes adultos o pediátricos (desde recién nacidos y mayores) con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con o sin inhibidores del factor VIII (FDA, 2021). Por su parte, la European Medicines Agency (EMA) también aprobó la comercialización de emicizumab, desde febrero del 2018, para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del FVIII) con inhibidores del FVIII y hemofilia A grave (deficiencia congénita del FVIII, FVIII <1 %) sin inhibidores del FVIII (EMA, 2018).



El tratamiento con emicizumab, según etiqueta de ambas agencias, se administra en una dosis de 3 mg/Kg de peso, vía subcutánea, 1 vez por semana, durante 4 semanas (dosis de carga); seguida de una dosis de mantenimiento de 1.5 mg/Kg una vez por semana o 3 mg/kg cada dos semanas o 6 mg/Kg cada 4 semanas (EMA, 2022; FDA, 2021).



En relación a los eventos adversos (EA), las etiquetas de ambas agencias señalan que las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10$  % de los pacientes tratados) fueron: reacción en el sitio de inyección, dolor de cabeza y artralgia (EMA, 2022; FDA, 2021). En relación a las advertencias y precauciones, las etiquetas aprobadas por la FDA y la EMA indicaron que se informaron casos de microangiopatía trombótica y eventos trombóticos cuando, en promedio, se administró una cantidad acumulada de  $>100$  U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más a pacientes que recibían profilaxis con emicizumab. Por lo cual, ambas agencias recomiendan monitorear este tipo de eventos cuando se administre emicizumab conjuntamente con CCPa (EMA, 2022; FDA, 2021).

En el Perú, el emicizumab cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación Hemlibra®, descrito en la Tabla 5. Emicizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSa, 2018) o el Petitorio farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2022).

**Tabla 5.** Registro sanitario de emicizumab en el Perú

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 047-DETS-IETSI-2022  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE EMICIZUMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA A (DEFICIENCIA CONGÉNITA DEL FACTOR VIII), CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII Y QUE FRACASAN O NO SON CANDIDATOS A LA TERAPIA DE INMUNOTOLERANCIA CON FACTOR VIII

Nombre / Registro sanitario	Vigencia	Titular del registro	Laboratorio	Presentación	Costo unitario (*)
HEMLIBRA 30® / BE01130	05/12/2024	ROCHE FARMA (PERU) S A	HUGAI PHARMA MANUFACTURING CO, LTD	Vial de 30 mg/1 ml	--
HEMLIBRA 60® / BE01131	05/12/2024	ROCHE FARMA (PERU) S A	HUGAI PHARMA MANUFACTURING CO, LTD	Vial de 60 mg/0.4 ml	S/ 11,214.72
HEMLIBRA 150® / BE01133	06/12/2024	ROCHE FARMA (PERU) S.A	HUGAI PHARMA MANUFACTURING CO, LTD	Vial de 150 mg/1 ml	--
HEMLIBRA 105 / BE01132	06/12/2024	ROCHE FARMA (PERU) S A	HUGAI PHARMA MANUFACTURING CO, LTD	Vial de 105 mg/0.7 ml	--
HEMLIBRA® 30 mg/1mL / BE01230	16/11/2026	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	SAMSUNG BIOLOGICS CO., LTD.	Vial de 30 mg/1 ml	--
HEMLIBRA® 60 mg/0.4 mL / BE01231	16/11/2026	ROCHE FARMA (PERU) S A	SAMSUNG BIOLOGICS CO., LTD.	Vial de 60 mg/0.4 ml	S/ 11,214.72
HEMLIBRA® 150 mg/1mL / BE01233	22/11/2026	ROCHE FARMA (PERU) S A	SAMSUNG BIOLOGICS CO., LTD.	Vial de 150 mg/1 ml	--
HEMLIBRA® 105 mg/0.7mL / BE01232	22/11/2026	ROCHE FARMA (PERU) S A	SAMSUNG BIOLOGICS CO., LTD.	Vial de 105 mg/0.7 ml	--

(\*) Obtenido del sistema/a SAP de EsSalud. Fecha de consulta: 28 de setiembre de 2022.

Considerando las dosis recomendadas de emicizumab según la etiqueta aprobada por la DIGEMID para el tratamiento profiláctico de pacientes con hemofilia A (dosis carga más dosis de mantenimiento), para un paciente pediátrico de 20 Kg de peso, se estima que el costo del primer mes de tratamiento (dosis de carga con emicizumab de 3 mg/kg cada semana equivalente a 4 viales de 60 mg/0.4 ml) ascendería a S/ 44,858.88 y el costo de mantenimiento mensual ascendería a S/ 44, 858.88 con una dosis de mantenimiento de 1.5 mg/kg cada semana (equivalente a 4 viales de 60 mg/0.4 ml); o S/ 22,429.44 con una dosis

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 047-DETS-IETSI-2022  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE EMICIZUMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA A (DEFICIENCIA CONGENITA DEL FACTOR VIII), CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII Y QUE FRACASAN O NO SON CANDIDATOS A LA TERAPIA DE INMUNOTOLERANCIA CON FACTOR VIII

de mantenimiento de 3.0mg/kg cada 2 semanas (equivalente a 2 viales de 60 mg/0.4 ml) o S/ 22,429.44 con una dosis de mantenimiento de 6.0 mg/kg cada 4 semanas (equivalente a 2 viales de 60 mg/0.4 ml).

Por otro lado, es importante tomar en cuenta los costos del uso profiláctico del concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) y del FVIIa recombinante activado (FVIIra), ambos comparadores de la pregunta PICO de interés para el presente dictamen, descritos en la Tabla 6.



**Tabla 6.** Costos del tratamiento profiláctico con emicizumab, CCPa y FVIIra

Tecnología	Nombre/ Registro sanitario	Presentación/ Costo unitario	Dosis profilaxis	Dosis para paciente 20 kg	Costo por dosis x n° dosis al mes	Costo por mensual
CCPa	FEIBA 500U / BE00740	1 vial 500 U S/ 1,797.14	50-85 UI/kg 3 x semana*	1000 UI a 1700 UI = 2 a 4 viales	S/ 3,594.28 a S/ 7188.56 X 13	De S/ 46,725.64 a S/ 93,451.28
FVIIra	EPTACLOG ALFA / BE00711	1 vial 2 mg S/ 9,095.94	90 ug/kg Diario*	1800 ug = 1 vial	S/ 2095.94 x 30	S/ 62,878.2
Emicizumab	HEMLIBRA 60@ / BE01131	1 vial 60 mg/0.4 ml S/ 11,214.72	3 mg/kg c/semana	60 mg = 1 vial	S/ 11,214.72 x 4	De S/ 22,429.44 a S/ 44,858.88
			1.5 mg/kg c/semana	30 mg = 1 vial	S/ 11,214.72 x 4 o	
			3.0 mg/kg c/2 semanas	60 mg = 1 vial	S/ 11,214.72 x 2 o	
			6.0 mg/kg c/4 semanas	120 mg = 2 viales	S/ 22,429.44 x 1	



\*Collins et al. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition) 2013.*



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de emicizumab para el tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del FVIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del FVIII y que fracasan o no son candidatos a la terapia de ITI con FVIII. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, Web of Science, The Cochrane Library y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y GPC, incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), la International Database of GRADE Guideline, la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA); así como en portales web de búsqueda de GPC, tales como: la Guidelines International Network (GIN) y la Base Internacional de Guías GRADE OMS/OPS (BIGG). Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en hematología o hemofilia, tales como: la British Society for Haematology (BSH), la World Federation of Hemophilia (WFH), la National Hemophilia Foundation (NHF). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información sea específica, pero lo suficientemente sensible para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO, se elaboraron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados con la intervención y la población de interés. Se emplearon términos MeSH<sup>1</sup>, así como términos generales de lenguaje libre, junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

<sup>1</sup> Término MeSH: Es el acrónimo de *Medical Subject Headings*, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.



Las estrategias de búsqueda en PubMed, Web of Science, The Cochrane Library y LILACS junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material suplementario.

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS



Se seleccionaron GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA de fase III que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, así como aquellas guías de referencia para el servicio de hematología de EsSalud. Solo se incluyeron las guías publicadas después de la fecha de autorización de comercialización de C-A (año 2017) para la condición clínica de la población objetivo del presente dictamen.

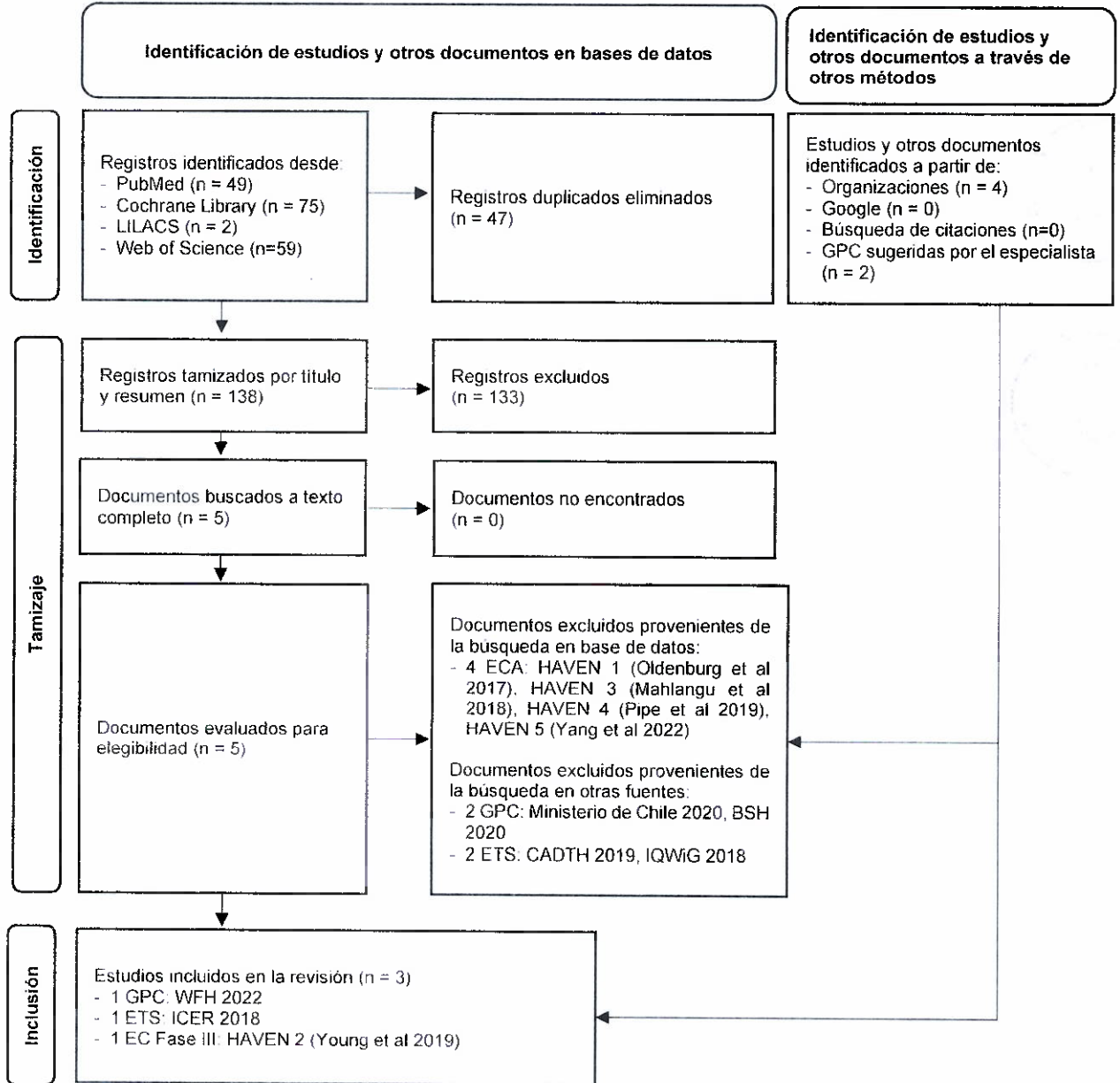


La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, se realizó la revisión y selección por títulos y resúmenes de las publicaciones, a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección fue realizada por dos evaluadores independientes, quienes tuvieron que llegar a un consenso en los casos de discrepancia en los documentos seleccionados. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó, a texto completo, los documentos incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda utilizadas, y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.



#### IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujoograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; EC: ensayo clínico; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; WFH: World Federation of Hemophilia; BSH: British Society for Haematology; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ICER: Institute for Clinical and Economic Review. Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021; 372: n71

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de emicizumab como tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del FVIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del FVIII y que fracasan o no son candidatos a la terapia de ITI con FVIII. La presente sinopsis describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad, que se obtuvieron de la búsqueda sistemática realizada.



### Guías de práctica clínica

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- World Federation of Hemophilia (WFH). "WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition". (Srivastava et al., 2020)



#### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

- British Society for Haematology (BSH). "Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B". (Rayment et al., 2020)
- Ministerio de Chile. "Guía de práctica clínica de Hemofilia". (Ministerio de Salud de Chile, 2020)



Estas guías fueron excluidas porque no brindan recomendaciones específicas para la población objetivo (pacientes con hemofilia A con inhibidores que fracasan o no son candidatos a la ITI).

### Evaluaciones de tecnologías sanitarias

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). "Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value. Final Evidence Report". (ICER, 2018)

#### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "CADTH TECHNOLOGY REVIEW Hemlibra (Emicizumab): Economic Review Report". (CADTH, 2019)

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). "IQWiG Reports – Commission No. A18-20. Emicizumab". (IQWiG, 2018)

Estas ETS fueron excluidas porque no brindan recomendaciones específicas para la población objetivo (pacientes con hemofilia A con inhibidores que fracasan o no son candidatos a la ITI).



### Revisiones sistemáticas

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:


No se identificaron RS que respondieran a la pregunta PICO.



### Ensayos clínicos

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Young et al., 2019. "A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors". (Young et al., 2019)



#### Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Oldenburg et al., 2017. "Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors". (Oldenburg et al., 2017)
- Yang et al., 2022. "Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5)". (Yang et al., 2022)

Estos estudios (HAVEN 1 y HAVEN 5) fueron excluidos porque comparan la profilaxis con emicizumab frente a la no profilaxis, lo cual difiere con los comparadores establecidos en la pregunta PICO del presente dictamen (CCPa o FVIIra). Particularmente en la publicación de Oldenburg et al. (HAVEN 1), si bien para un subgrupo de la población de estudio, hacen una comparación entre el tratamiento con emicizumab y los resultados de un tratamiento previo con CCPa o FVIIra, no precisan la edad de ese subgrupo por lo cual no es posible conocer si corresponden o incluyeron a pacientes pediátricos.

- Mahlangu et al., 2018. "Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors". (Mahlangu, Oldenburg, Paz-Priel, et al., 2018)

Este estudio (HAVEN 3) fue excluido porque evalúa a pacientes sin inhibidores del FVIII, la cual difiere con población de la PICO del presente dictamen.

- Pipe et al., 2019. "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". (Pipe et al., 2019)



Este estudio (HAVEN 4) fue excluido porque incluyó a pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores, de los cuales el 88 % fueron pacientes sin inhibidores (que no corresponden a la población objetivo del presente dictamen) y solo 3 (7 %) fueron pacientes pediátricos. Además, presentó los resultados para todos los pacientes (adultos y pediátricos) en conjunto. Por lo tanto, no brinda información que permita responder a la pregunta PICO del presente dictamen.



#### Ensayos clínicos en curso o no publicados

Hasta la fecha del presente dictamen no se encontraron registros de EC en curso o no publicados que respondan a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.



## B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica

**World Federation of Hemophilia (WFH). "WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition". (Srivastava et al., 2020)**

Esta guía brinda recomendaciones para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con hemofilia. Para el proceso de elaboración, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia científica publicada desde el 2010 al 2019. Los autores indicaron que para el capítulo de profilaxis (tratamiento de interés para la pregunta PICO del presente dictamen) las referencias se limitaron a estudios con un tamaño de muestra mínimo de 40 participantes con el fin de limitar el número de estudios resultantes de la búsqueda. Sobre la metodología para la formulación de las recomendaciones, se adoptó una metodología basada en consenso Delphi modificado, con el enfoque TCBS (*Trustworthy Consensus-Based Statement*), el cual permite considerar la base de la evidencia, así como la opinión de los expertos. Asimismo, los autores señalaron que no valoraron ninguna recomendación (nivel de evidencia o grado de recomendación), indicando que, dadas las barreras para la investigación clínica y la recopilación de datos en enfermedades raras, la gran mayoría de la evidencia de respaldo sobre hemofilia es insuficiente para respaldar los metaanálisis. Así



expresaron que no se valoró el nivel de evidencia y grado de recomendación para ninguna de las recomendaciones de esta guía, sino que se marcaron como "CB" (basadas en consenso).

Recomendación 5.7.1. Para los pacientes con hemofilia A con inhibidor, la WFH recomienda que se use emicizumab para la profilaxis regular.

Recomendación 8.3.17. Para los pacientes con hemofilia A e inhibidores persistentes que fallan en la inducción de ITI o que nunca se sometieron a ITI, la WFH recomienda la profilaxis con emicizumab sobre la profilaxis con agentes bypass (FVIIra o CCPa), ya que emicizumab es más eficaz en la prevención de hemorragias y más fácil de administrar, dado que se administra semanalmente y por vía subcutánea.

Recomendación 8.3.19. Para los pacientes con hemofilia A grave e inhibidores, la WFH recomienda emicizumab sobre la profilaxis con agentes bypass para reducir los episodios hemorrágicos, ya que emicizumab parece ser superior a la profilaxis con agentes bypass.

En la descripción narrativa de las recomendaciones se hace referencia al ECA HAVEN 1 (Oldenburg et al., 2017), el cual sirve como evidencia de soporte para dichas recomendaciones. Este estudio evalúa emicizumab vs. la no profilaxis en pacientes  $\geq 12$  años con hemofilia A con inhibidores. Cabe mencionar que el estudio presenta, para un subgrupo de la población evaluada, una comparación entre el tratamiento con emicizumab y los resultados previos de un tratamiento con CCPa o FVIIra para esos mismos pacientes; sin embargo, no precisa la edad de ese subgrupo por lo cual no es posible conocer si corresponden o incluyeron a pacientes pediátricos.

Respecto a las limitaciones de la guía, es importante mencionar que los autores recomendaron el uso profiláctico de emicizumab por encima del uso profiláctico de agentes bypass (CCPa o FVIIra) basados en un ECA de fase III que no evalúa dicha comparación. Si bien adicionalmente presenta resultados para un subgrupo de la población de estudio (en el que compara el efecto de emicizumab vs. el efecto de CCPa o FVIIra recibido previamente) no precisa si ese subgrupo corresponde a pacientes pediátricos; por lo tanto, podría no ser extrapolable para la población objetivo del presente dictamen. Por lo tanto, y considerando la metodología de desarrollo de la guía, la recomendación de uso de emicizumab sobre usar agentes bypass estaría sustentada básicamente en el consenso de expertos. Por otra parte, es importante señalar que la guía está orientada a brindar recomendaciones para pacientes adultos y pediátricos con hemofilia, pero no llegó a incluir el estudio que evaluó emicizumab en pacientes pediátricos  $< 12$  años (HAVEN 2) debido a que dicho estudio se publicó después del límite de la fecha de búsqueda bibliográfica de la guía.

Por otro lado, respecto a la calidad metodológica, se describen métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, los criterios para seleccionar la evidencia, los métodos utilizados para formular las recomendaciones y una revisión por expertos externos antes de su publicación. Sin embargo, no se describe la fuerza y limitaciones del cuerpo de la evidencia y no hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan. Asimismo, los autores optaron por no valorar la evidencia de respaldo para cada una de las recomendaciones planteadas justificando que la evidencia para enfermedades raras, como la hemofilia, es limitada por las dificultades para el desarrollo de estudios clínicos en pacientes con esta condición. El no describir las fortalezas y limitaciones de la evidencia disminuye la confianza en las recomendaciones brindadas, introduciendo riesgo de sesgo a favor de un tratamiento u otro. Por otro lado, respecto al conflicto de interés, se reporta que 7 de los 18 autores presentaron conflicto de interés con la empresa (Roche) comercializadora de emicizumab.



## ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias

**Institute for Clinical and Economic Review (ICER). "Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value. Final Evidence Report". (ICER, 2018)**

Esta revisión llevada a cabo por el ICER evaluó la efectividad clínica comparativa de la profilaxis con emicizumab vs. la profilaxis con agentes bypass (CCPa o FVIIra) o vs. la no profilaxis, como tratamiento para los pacientes con hemofilia A con inhibidores, que no serán tratados con ITI o para quienes la ITI no tuvo éxito. A continuación, nos centraremos en describir la primera comparación dado que es de interés para responder a la pregunta PICO del presente dictamen.

Luego de la evaluación, el ICER concluyó que tiene una alta certeza de que, en adultos y niños, emicizumab proporciona un pequeño beneficio para la salud ("B+") en comparación con la profilaxis con agentes bypass. Asimismo, concluye que en términos de costo-efectividad, emicizumab es mejor que la profilaxis con agentes bypass.

Para la revisión se definieron dos grupos de pacientes con hemofilia A e inhibidores:  $\geq 12$  años y  $< 12$  años. Para la evaluación de pacientes  $\geq 12$ , el ICER identificó un subgrupo del ECA HAVEN 1 (grupo C). Dichos pacientes, previamente habían recibido tratamiento profiláctico con agentes de bypass durante su participación en un estudio *non-interventional study* (NIS) (NCT02476942). Así, el ICER comparó los eventos hemorrágicos y datos de seguridad de cada paciente ( $n=24$ ) reportados con su tratamiento previo con agentes de bypass (NIS) y su tratamiento con emicizumab (HAVEN 1). El análisis mostró una mediana de la tasa anualizada de eventos hemorrágicos tratados significativamente menor después

de 24 semanas con la profilaxis con emicizumab en comparación con la profilaxis con agentes de bypass (3.3 vs.15.7, RR = 0,21,  $p < 0,0001$ ), lo que representó una reducción del riesgo relativo del 79 %. Después de aproximadamente un año, la tasa anualizada de eventos hemorrágicos tratados con la profilaxis con emicizumab se redujo a 2.1, lo que representó una reducción del RR del 87 % ( $p < 0,0001$ ) en comparación con la profilaxis previa con agentes de bypass.

Para la evaluación de pacientes <12 años, el ICER evaluó a 13 pacientes del ECA HAVEN 2 (resultados interinos publicados en un resumen de congreso), y comparó el resultado de cada uno de ellos con sus resultados previos del tratamiento profiláctico con agentes de bypass durante su permanencia en el estudio NIS (NCT02476942). Cabe señalar que 1 de los 13 pacientes no recibió tratamiento profiláctico sino a demanda con agente de bypass. El ICER indicó que los resultados mostraron una tasa anualizada de eventos hemorrágicos tratados más baja después de aproximadamente 12 semanas con la profilaxis con emicizumab en comparación con la profilaxis anterior con agente de bypass (0.2 vs. 17.2, RR = 0,01), lo que representaba una reducción del 99 % (valor de p no informado).

Por otra parte, el ICER también identificó tres estudios que evaluaron a los agentes de bypass: PROOF (Antunes et al., 2014), ProFEIBA (Leissinger et al., 2011) y (Konkle et al., 2007). No obstante, indicó que no pudieron comparar los resultados de eventos hemorrágicos de los estudios de agentes de bypass con los estudios que evaluaron emicizumab debido a las diferencias en las poblaciones (combinación adultos y pediátricos), a la forma en que se presentaron los resultados (uno presentó la tasa de hemorragia mensual, otro presentó el número hemorragias, otros presentaron la mediana de la tasa anual), y que los estudios de agentes de bypass no indicaron si fueron hemorragias tratadas o todas en general.

Sobre la evaluación de la calidad de vida, el ICER señaló que HAVEN 1 no presentó resultados que permitieran la comparación de la profilaxis con emicizumab vs. profilaxis con agentes de bypass. Por otro lado, indicó que el estudio HAVEN 2 reportó (en sus resultados interinos) mejoras en la puntuación total del cuestionario Haem-A-QoL modificado para niños (cambio promedio: -9.8; IC 95 %: -20.0 a 0.4) y en el cuestionario Inhib-QO aplicado a los cuidadores (cambio promedio: -21.8; IC 95 %: -28.3 a -15.4). Asimismo, el ICER indicó que hubo mejoras en la asistencia a la escuela/guardería (83.3 % vs. 27.5 %, no se informó el valor de p), en la semana 25 con respecto al nivel basal. Finalmente señaló que no hubo resultados de EQ-5D-5L disponibles de HAVEN 2 y que no se tenían datos sobre daño articular, dolor o mortalidad.

Sobre la seguridad, el ICER señaló que el evento adverso (EA) más frecuentemente reportado con emicizumab fue la reacción en el sitio de inyección, 15 % (HAVEN 1) o 17 %

(HAVEN 2). Sobre los EA serios, se reportaron 11 % en HAVEN 1 los cuales estuvieron relacionados a microangiopatía trombótica cuando se usó emicizumab conjuntamente con CCPa. Así también, el ICER indicó que no se reportaron EA serios en el estudio HAVEN 2 o en los estudios de agentes de bypass. Finalmente, refirió que faltan datos de seguridad de emicizumab a largo plazo.



Sobre la costo-efectividad, el ICER estimó que emicizumab fue superior que la profilaxis con agentes de bypass. Tras su análisis, el ICER concluyó que emicizumab fue más eficaz y generaba más QALY (*quality-adjusted life years*) a menor costo para el sistema de salud; aun considerando un descuento del 7 % y el 10 % sobre los precios de lista de FVIIra y CCPa, respectivamente. Además, el ICER señaló que estos resultados se mantuvieron a favor de emicizumab en múltiples análisis de sensibilidad y escenarios. Para el análisis se consideraron los resultados de HAVEN 1, HAVEN 2 y PROOF; y aspectos como: la edad del paciente al ingresar al modelo, tasas de sangrado más altas en pacientes con articulaciones objetivo, proporción de pacientes capaces de usar CCPa cuando se tratan con emicizumab, que la reducción del sangrado en la niñez persista en la edad adulta, adherencia y costos a CCPa y FVIIra. El ICER resaltó que algunas limitaciones del modelo fueron: la ausencia de datos a largo plazo sobre el desarrollo de artropatía por estrategia de tratamiento, la adherencia a la profilaxis modelada basada en datos de ensayos clínicos probablemente sea más alta que la adherencia en el mundo real (esto podría sobreestimar los costos esperados y/o la efectividad de las estrategias de profilaxis, aunque no necesariamente en la misma medida), y que los resultados de por vida modelados dependen en gran medida de los resultados a corto plazo observados en los ensayos clínicos HAVEN 1, HAVEN 2 y PROOF.



Así, tomando en cuenta la evidencia descrita, que la hemofilia es enfermedad rara por lo cual se dispone de evidencia limitada y que para la comparación entre la profilaxis con emicizumab vs. la profilaxis con agentes de bypass solo se tuvieron resultados observacionales, el ICER concluyó que emicizumab proporciona al menos un pequeño beneficio para la salud ("B+") en pacientes adultos y pediátricos con hemofilia A con presencia de inhibidores, que no serán tratados con ITI o para quienes la ITI no tuvo éxito.

### iii. Ensayos clínicos

Young et al., 2019. "A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors" (Young et al., 2019)

HAVEN 2 es un ensayo clínico no aleatorizado de fase 3, de etiqueta abierta, que evaluó tres esquemas con emicizumab en pacientes <12 años con hemofilia A e inhibidores del



FVIII, que han recibido profilaxis o tratamiento episódico con agentes de bypass (CCPa o FVIIra).

Se incluyeron pacientes de 2 a 11 años con hemofilia A congénita, que tuvieran inhibidores del FVIII (antecedentes de título de  $\geq 5$  unidades Bethesda/ml) y que hayan recibido tratamiento episódico o profiláctico con agentes de bypass. Asimismo, se incluyeron pacientes de 12 a 17 años que pesaran  $< 40$  kg y cumplieran con los criterios de inclusión descritos previamente. Los pacientes  $< 2$  años, que a criterio del investigador tuvieran una gran necesidad médica insatisfecha, podían ingresar al estudio. Además, los participantes debían tener una función hematológica, hepática y renal adecuada. Se excluyeron a los pacientes que estaban recibiendo o tenían planificado recibir terapia de ITI. Se permitió el ingreso de pacientes procedentes del estudio NIS (NCT02476942) que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión del estudio HAVEN 2, los cuales ingresaron al grupo A.

Los participantes recibieron cuatro dosis de emicizumab de 3 mg/kg de peso una vez por semana por vía subcutánea, seguido de dosis de mantenimiento de 1.5 mg/kg una vez por semana (grupo A), de 3.0 mg/kg cada dos semanas (grupo B) o 6 mg/kg cada 4 semanas (grupo C). El reclutamiento de los grupos B y C ocurrió en paralelo después de que el grupo A estuviera completamente inscrito. Se permitió el tratamiento episódico con agentes de bypass según fuera necesario. Se tomó en cuenta los eventos trombóticos ocurridos en participantes de HAVEN 1 que recibieron múltiples dosis de CCPa mientras recibían emicizumab, por lo cual el protocolo HAVEN 2 se modificó para recomendar evitar el uso de CCPa en combinación con emicizumab en participantes que tenían la opción de usar otros agentes de bypass para tratar las hemorragias. Además, se resaltó que, si CCPa era el único agente de bypass disponible, se prescribiría la dosis más baja esperada para lograr la hemostasia ( $\leq 50$  U/kg como dosis inicial). La duración del tratamiento con emicizumab fue de 52 semanas.

Este estudio fue diseñado para ser un estudio descriptivo. Los criterios para valorar la eficacia fueron: tasa de eventos hemorrágicos, tasa de eventos hemorrágicos tratados, eventos hemorrágicos espontáneos, articulares y articulaciones diana, la calidad de vida de niños de 8 a 17 años mediante el cuestionario *Haemophilia-Quality of Life-Short Form* (Haemo-QoL-SF), la calidad de vida informada por los cuidadores mediante el cuestionario *Adapted Inhibitor-Specific Quality of Life Assessment with Aspect of Caregiver Burden* (Adapted Inhib-QoL), número de inasistencia a la guardería/escuela. Las articulaciones diana se definieron como articulaciones principales (p. ej., cadera, codo, hombro, rodilla, tobillo) en las que ocurrieron  $\geq 3$  eventos de sangrado durante un período de 24 semanas. La resolución de la articulación diana se definió como  $\leq 2$  eventos hemorrágicos en un período de 52 semanas en una articulación previamente definida como articulación diana.



Sobre la seguridad, se evaluó los EA, EA serios, EA trombóticos, entre otros, en todos los participantes que recibieron  $\geq 1$  dosis de emicizumab.

Se estableció un comité de monitoreo, conformado por expertos externos y patrocinadores del estudio, para revisar los resultados del análisis interino del estudio después de que los 10 primero participantes hubieran completado  $\geq 12$  semanas de tratamiento. Los investigadores señalaron que dicha revisión se realizó para determinar si la dosis de mantenimiento era adecuada en los niños y si se podían reclutar participantes  $< 2$  años. Los participantes  $< 2$  años se inscribieron en el grupo A, luego del análisis interino y la revisión comité de monitoreo; el reclutamiento permaneció abierto para los participantes  $< 2$  años.



Se estimó que aproximadamente 60 pacientes se inscribirían en el grupo A. El análisis primario para todos los brazos se realizó a las 52 semanas después de que todos los participantes en la población primaria del grupo A (edad  $\geq 2$  años) se inscribieran o se retiraran prematuramente, lo que ocurriera primero.



Para un subgrupo de pacientes menores de 12 años, se comparó la tasa de hemorragia con profilaxis con agente de bypass recibido previamente, documentada de la participación en el estudio NIS, con la tasa de hemorragia luego del tratamiento con emicizumab. A continuación se describirá el estudio NIS.



**Non-interventional study (NIS), con número de registro en ClinicalTrial.gov: NCT02476942 (Oldenburg et al., 2020)**

NIS es un estudio multicéntrico observacional y prospectivo cuyo objetivo fue registrar información sobre eventos hemorrágicos, calidad de vida y seguridad de pacientes tratados profiláctica o episódicamente en la práctica clínica habitual con agentes de derivación como CCPa o FVIIIra.

En el portal web de ClinicaTrial.gov se describe que los participantes se agruparon en tres cohortes: cohorte A ( $\geq 12$  años con inhibidores), cohorte B ( $< 12$  años con inhibidores) y cohorte C ( $\geq 12$  años sin inhibidores y actividad del FVIII  $< 1\%$ ). Los resultados fueron publicados por cada cohorte evaluada: cohorte A (Mahlangu, Oldenburg, Callaghan, et al., 2018), cohorte B (Oldenburg et al., 2020) y cohorte C (Kruse-Jarres et al., 2019). No se encuentra disponible el protocolo del estudio.

Tomando en cuenta la población objetivo del presente dictamen, solo se describirá lo publicado por Oldenburg et al. para pacientes pediátricos  $< 12$  años. No se describirá lo publicado por Mahlangu et al., pues si bien incluye a paciente pediátricos (adolescentes),

los resultados se presentan para toda la cohorte A, es decir, adolescentes y adultos de manera conjunta; lo cual no brinda información que permita responder a la pregunta PICO del presente dictamen. Asimismo, no se describirá la cohorte C, dado que no corresponden con la población objetivo.

## Resultados



La finalización del estudio ocurrió cuando se siguió al último participante de la cohorte C durante 24 semanas, se interrumpió el tratamiento o se cambió a HAVEN 2. La cohorte C estuvo conformada por 24 pacientes, de los cuales 10 recibieron tratamiento episódico y 14 tratamiento profiláctico con agentes de bypass (CCPa o FVIIra). La mediana de la edad fue: 7.5 años (rango 2 a 11 años). El 50 % de los pacientes recibió previamente ITI.



En pacientes que recibieron profilaxis con agentes de bypass, la tasa de eventos hemorrágicos tratados fue 18.5 (IC 95 %: 14.2 a 24.0), la tasa de eventos hemorrágicos (tratados y no tratados) fue 33.1 (IC 95 %: 22.4 a 48.9), la tasa de hemorragias articulares tardadas fue 8.3 (5.7 a 12.0). Sobre la adherencia al tratamiento profiláctico con CCPa (n=12), en general, el 58.3 % de los participantes se adherieron a la frecuencia prescrita de administración de CCPa durante >80 % de las semanas de estudio, el 8.3 % durante el 60 % a 80 % de las semanas de estudio y el 33.3 % durante <60 % de las semanas de estudio. Respecto a la calidad de vida, los niños de 8 a 11 completaron el cuestionario Haemo-QoL SF. Los 8 participantes que recibieron profilaxis y estaban en ese rango de edad completaron dicho cuestionario; asimismo todos los cuidadores (n=24) completaron el cuestionario Adapted Inhib-QoL. Los resultados no mostraron cambios (presentados en gráficos) desde el inicio del estudio hasta la semana 25 en las puntuaciones medias de calidad de vida medidos a través de Haemo-QoL SF o Adapted Inhib-Qo; tanto para puntuaciones de salud física como puntuaciones totales. Finalmente, sobre la seguridad, el 29 % (4/14) reportó EA serios, los cuales estuvieron relacionados a hemartrosis, hemorragia bucal, hemorragia muscular, hemorragia gastrointestinal, hemorragia en el sitio de punción, hematuria y hematoma.



A continuación, se presentan los resultados del estudio HAVEN 2 publicados por Young et al. (Young et al., 2019) que corresponden los resultados del análisis primario. Al corte de los datos 59 participantes habían completado >52 semanas del estudio. Sobre los resultados de calidad de vida, Young et al. presentaron los resultados hasta la semana 25. Adicionalmente también se describirá los resultados publicados por Mancuso et al. (Mancuso et al., 2020) que presentaron los resultados de calidad de vida del EC HAVEN 2 hasta la semana 49.

## Resultados

Se incluyeron 88 pacientes masculinos (n= 68 en el grupo A, n= 10 en el grupo B y n= 10 en el grupo C), con una mediana de 7 años de edad (rango: 1 a 15 años), de los cuales 85 de 88 eran menores de 12 años (77 de 2 a 11 años y 8 <2 años). Dos participantes del grupo A retiraron su consentimiento y cambiaron a emicizumab comercial. El 72 % fue tratado previamente y fracasó al tratamiento de ITI.



### Tasa de eventos hemorrágicos tratados

*Comparación de la profilaxis con emicizumab vs. profilaxis con agentes de bypass:*

- Para el subgrupo procedente del estudio NIS (n=15), la tasa de eventos hemorrágicos tratados, documentada de su participación en el estudio NIS fue 21.1 (IC 95 %: 15.99 a 27.82) y con emicizumab fue 0.3 (IC 95 %: 0.12 a 0.56). Reducción del riesgo de hemorragia del 99 % (IC 95 %: 97.4 a 99.4).



*Resultados descriptivos a las 52 semanas de tratamiento con emicizumab:*

- Grupo A (n=65): 0.3 (IC 95 %: 0.17-0.50). El 77 % (IC 95 %: 64.8 a 86.5) no tuvo eventos de sangrado tratados.
- Grupo B (n=10): 0.2 (IC 95 %: 0.03 a 1.72). El 90 % (IC 95 %: 55.5 a 99.7) no tuvo eventos de sangrado.
- Grupo C (n=10): 2.2 (IC 95 %: 0.69 a 6.81). El 60 % (IC 95 %: 26.2 a 87.8) no tuvo eventos de sangrado.



### Tasa de eventos hemorrágicos

*Resultados descriptivos a las 52 semanas de tratamiento con emicizumab:*

- Grupo A (n=65): 3.2 (IC 95 %: 1.94 a 5.22). El 49.2 % (IC 95 %: 36.6 a 61.9) no tuvo eventos de sangrado.
- Grupo B (n=10): 1.5 (IC 95 %: 0.62 a 3.40). El 60 % (IC 95 %: 26.2 a 87.8) no tuvo eventos de sangrado.
- Grupo C (n=10): 3.8 (IC 95 %: 1.42 a 10.11). El 50 % (IC 95 %: 18.7 a 81.3) no tuvo eventos de sangrado.

### Tasa de hemorragias articulares tratadas

*Resultados descriptivos a las 52 semanas de tratamiento con emicizumab:*

- Grupo A (n=65): 0.2 (IC 95 %: 0.08 a 0.29). El 84.6 % (IC 95 %: 73.5 a 92.4) no tuvo este evento.

- Grupo B (n=10): 0.2 (IC 95 %: 0.03 a 1.72). El 90 % (IC 95 %: 55.5 a 99.7) no tuvo este evento.
- Grupo C (n=10): 1.7 (IC 95 %: 0.60 a 4.89). El 60 % (IC 95 %: 26.2 a 87.8) no tuvo este evento.

#### Tasa de hemorragias espontaneas tratadas

##### *Resultados descriptivos a las 52 semanas de tratamiento con emicizumab:*

- Grupo A (n=65): 0.0 (IC 95 %: 0.01 a 0.10). El 96.9 % (IC 95 %: 89.3 a 99.6) no tuvo este evento.
- Grupo B (n=10): No estimable. El 100 % (IC 95 %: 69.2 a 100) no tuvo este evento.
- Grupo C (n=10): 0.8 (IC 95 %: 0.05 a 12.00). El 90 % (IC 95 %: 55.5 a 99.7) no tuvo este evento.

#### Tasa de eventos de hemorragia en la articulación diana tratados

##### *Resultados descriptivos a las 52 semanas de tratamiento con emicizumab:*

- Grupo A (n=65): no estimable (IC 95 %: no estimable). El 95.4 % (IC 95 %: 87.1 a 99.0) no tuvo este evento. Cabe mencionar que al inicio del tratamiento 35.3 % tuvieron articulaciones diana.
- Grupo B (n=10): 0.2 (IC 95 %: 0.03 a 1.72). El 90 % (IC 95 %: 55.5 a 99.7) no tuvo este evento. Cabe mencionar que al inicio del tratamiento 70 % tuvieron articulaciones diana.
- Grupo C (n=10): 0.5 (IC 95 %: 0.05 a 5.88). El 90 % (IC 95 %: 55.5 a 99.7) no tuvo este evento. Cabe mencionar que al inicio del tratamiento 30 % tuvieron articulaciones diana.

#### Calidad de vida

##### *Young et al. reportaron cambios en la semana 25 con respecto al basal:*

- El cambio en la puntuación de la **subescala de salud física** (n=20), mediante Haemo-QoL-SF, fue -11.3 (-18.2 a -4.37).
- El cambio en la puntuación de la **subescala de salud física** (n=58), mediante Adapted Inhib-QoL fue -31.6 (-36.8 a -26.3).

##### *Mancuso et al. reportaron cambios en la semana 49 con respecto al basal:*

- El cambio en la puntuación de la **subescala de salud física** (n=17) mediante Haemo-QoL-SF, fue -15.4
- El cambio en la puntuación **total** (n=17) mediante Haemo-QoL-SF, fue -9.6

- El cambio en la puntuación de la **subescala de salud física** (n=54) mediante Adapted Inhib-QoL fue -28.7.
- El cambio en la puntuación **total** (n=54) mediante Adapted Inhib-QoL fue -21.9.



#### Asistencia a la escuela/guardería

- De los 65 participantes del grupo A, 57 (89 %) cuidadores señalaron que los niños asistían a la escuela/guardería. Al inicio del estudio, de los 57 cuidadores, el 28 % informó que su hijo no había faltado ningún día a la guardería/escuela durante las 4 semanas anteriores; y a la semana 13 de tratamiento con emicizumab, en adelante, el 61 % informó que su hijo no había faltado ningún día a la guardería/escuela.
- Grupo B y C: No se reportaron resultados para estos grupos.
- Adicionalmente los investigadores reportan que, al inicio del estudio, la proporción media de días perdidos en la guardería/escuela fue de 0.41 (IC 95 %: 0.29 a 0.53); después del tratamiento con emicizumab, fue 0.25 (IC 95 %: 0.01 a 0.49) en la semana 13 y permaneció bajo en todos los puntos temporales posteriores. No obstante, no se especifica si esto hace referencia a todos los pacientes del estudio o algún grupo en específico.
- Por parte Mancuso et al. reportaron que al inicio del estudio 23 de 59 (39 %) informaron que no perdieron días de escuela; para la semana 49, 39 de 50 participantes (78 %) informaron que no perdieron días de escuela.



#### Seguridad

- El 20.6 % (14/68) del grupo A, el 10 % (1/10) del grupo B y el 20 % (2/10) del grupo C reportaron EA serios. Para todos los pacientes, los EA más frecuentes fueron nasofaringitis (37.5 %) y reacción en el sitio de inyección (30.7 %).
- Un participante del grupo C discontinuó el tratamiento por evento adverso. Dicho paciente desarrollo anticuerpos contra emicizumab (ADA: AntiDrug Antibodies) con potencial neutralizante y posterior falta de eficacia. Se reportó que un paciente del grupo A presentó hipersensibilidad sistémica/reacción anafiláctica/anafilactoide. Dicho paciente experimentó síntomas de dolor abdominal y tos que se identificaron como una posible hipersensibilidad sistémica/reacción anafiláctica/anafilactoide mediante los criterios definidos por el protocolo; sin embargo, los investigadores señalaron que la revisión médica del caso confirmó que esto no era indicativo de hipersensibilidad sistémica, reacción anafiláctica o anafilactoide.



- No se reportaron muertes, eventos tromboticos o eventos microangiopáticos en el estudio.

### Análisis crítico

El estudio HAVEN 2 fue diseñado para ser un estudio descriptivo; por lo tanto, sus resultados no brindan información comparativa sobre el uso profiláctico de emicizumab frente a la profilaxis con agentes de bypass, tales como CCPa o FVIIra. No obstante, se presentan los resultados de una comparación entre el uso profiláctico de agentes de derivación y la profilaxis con emicizumab para un subgrupo de la población de estudio; comparando los resultados documentados en un estudio previo con los resultados obtenidos luego del uso de emicizumab para un mismo un subgrupo. Es importante mencionar que esta comparación presenta limitaciones. La principal limitación es que los tratamientos fueron administrados en diferentes momentos (en un primer momento, agentes de derivación; y en otro momento posterior, emicizumab), esta diferencia temporal incrementa el riesgo de que se haya brindado mayores cuidados o atenciones a los pacientes que favorecieran a emicizumab; sobre todo considerando que el estudio es de etiqueta abierta. A pesar de ello, la gran diferencia observada en la tasa de sangrado tratado sugiere que emicizumab si sería eficaz en el tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos con hemofilia A con inhibidores.

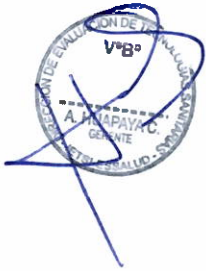
Es importante mencionar que en esta publicación se hizo referencia a 15 pacientes pediátricos <12 años procedentes del estudio NIS. Sin embargo, en la publicación de resultados de la cohorte B (pacientes < 12 años) del estudio NIS (Oldenburg et al., 2020), se reporta que fueron 24 pacientes pediátricos de los cuales 14 recibieron tratamiento profiláctico; y teóricamente podrían haber pasado a formar parte del estudio HAVEN 2. Por lo tanto, existe una incongruencia en el número de pacientes <12 años entre ambos estudios (NIS y HAVEN 2). Es posible que pacientes ≥12 años con un peso 40 kg, procedentes del estudio NIS, hayan sido considerados en ese subgrupo de 15 pacientes; sin embargo, no se detallan las características de este subgrupo en la publicación del estudio HAVEN 2.

Por otro lado, el diseño de etiqueta abierta afecta la medida de los desenlaces, especialmente de desenlaces como la calidad de vida. Dado que, tanto los evaluadores como los pacientes conocían el tratamiento que estaban aplicando o recibiendo durante el estudio, se incrementa el riesgo de sesgo de realización y detección, sobre todo en desenlaces subjetivos como la calidad de vida; esto debido a que la percepción del paciente o del cuidador del paciente podría estar influenciada hacia un mejor estado/resultado por conocer el tratamiento que recibe, entre otros aspectos. A esto se le suma el número de pacientes/cuidadores que no completaron los cuestionarios en todos los puntos de

evaluación sobre todo a la semana 49. Así, si bien para la semana 49 se incrementó el porcentaje de cuidadores que reportaron asistencia de sus hijos a la escuela/guardería (de 39 % a 79 %), no todos los cuidadores que completaron el cuestionario al inicio del estudio también completaron el cuestionario a la semana 49. Por lo cual, no se conoce los resultados de un grupo de pacientes que podrían tener resultados no favorables con el uso de emicizumab en términos de asistencia a la escuela/guardería. Sin embargo, aun considerando que los 9 cuidadores que no completaron el cuestionario a la semana 49 hubiesen reportado que sus niños no asistieron a la escuela, el porcentaje de asistencia sería más de la mitad (66 %).



Además, es importante considerar que la empresa farmacéutica Roche, fabricante de emicizumab, financió el estudio y participó del análisis de datos. Este aspecto puede ser relevante porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al., 2018).



## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo por objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de emicizumab en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del factor VIII y que fracasan o no son candidatos a la terapia de inmunotolerancia con factor VIII (población objetivo). Los desenlaces de interés fueron: tasa anual de sangrados, complicaciones asociadas a hemartrosis repetidas y/o hemorragia intracraneal, resolución de articulaciones diana, cirugías ortopédicas secundarias a artropatía hemofílica, dolor articular, días de ausentismo escolar, adherencia al tratamiento, calidad de vida y eventos.

Es importante considerar que la hemofilia A es una enfermedad rara y existen limitaciones en el desarrollo de estudios que evalúan medicamentos para esta condición. Como se ha descrito en la sección de aspectos generales, la hemofilia es considerada en el Perú (MINSA, 2020) y el mundo (Orphanet, 2022) una enfermedad rara/huérfana, con una prevalencia a nivel mundial de 17.1 casos por cada 100 000 hombres (Iorio et al., 2019). Tomando en cuenta la baja prevalencia y que los pacientes pediátricos son una población vulnerable, el desarrollo de estudios que evalúen medicamentos para esta condición podría presentar limitaciones en cuanto al reclutamiento de pacientes o que los estudios tengan tamaños de muestra pequeños, tal como lo señalan las entidades elaboradoras de GPC o ETS (CADTH, 2019; ICER, 2018; IQWiG, 2018; Srivastava et al., 2020). Por tal motivo, es de esperar que exista escasa evidencia que evalúe comparativamente el uso profiláctico de emicizumab en pacientes pediátricos con hemofilia A con presencia de inhibidores y que fracasan o no son candidatos a la terapia de inmunotolerancia con FVIII.

Luego de realizar la búsqueda de evidencia científica hasta setiembre del 2022 considerando los términos relacionados a la intervención y la población, se identificó una GPC (Srivastava et al., 2020), una ETS (ICER, 2018) y un EC no comparativo de fase III (Young et al., 2019).

La guía de la WFH recomienda el tratamiento profiláctico con emicizumab sobre el uso profiláctico de agentes de bypass (CCPa o FVIIra) en pacientes con hemofilia A e inhibidores persistentes, que fallan a la ITI o que nunca se sometieron a ITI (Srivastava et al., 2020). Dado que la guía está dirigida a pacientes pediátricos y adultos, dicha recomendación incluiría a la población objetivo del presente dictamen. Es importante mencionar que los autores de la guía señalaron que en enfermedades raras como la hemofilia A, existen limitaciones en el desarrollo de recomendaciones basadas en evidencia debido a que evidencia existente es limitada (tamaños de muestra pequeños, escasos de datos metodológicamente rigurosos derivados de ECA, entre otros aspectos); por lo cual los autores optaron por no describir la valoración del nivel de evidencia y grado de

recomendación de las recomendaciones presentadas; sino considerar a todas las recomendaciones como basadas en consenso. Hasta el periodo elaboración de la guía, el estudio HAVEN 2, desarrollado en pacientes pediátricos con hemofilia A, aun no estaba publicado; así la evidencia que sustenta la recomendación de emicizumab procede de pacientes adultos y no evalúa emicizumab frente a agentes de bypass (Oldenburg et al., 2017). Por lo tanto, considerando la metodología de desarrollo de la guía, la recomendación de uso de emicizumab sobre el uso de agentes bypass como tratamiento profiláctico está sustentada en evidencia que no compara emicizumab frente a CCPa o FVII y en la opinión de expertos; por lo tanto, la recomendación debe tomarse cautela.



Asimismo, se debe mencionar que la guía de la WFH fue la única guía identificada que brindó recomendaciones para la población específica de la pregunta PICO. Otras guías, como la guía del Ministerio de Chile (Ministerio de Salud de Chile, 2020) o la guía de la *British Society for Haematology* (BSH) (Rayment et al., 2020), brindaron recomendaciones para una población más amplia (pacientes con hemofilia A e inhibidores, independientemente de que los pacientes hayan recibido o no sean candidatos a la ITI). Cabe resaltar que estas otras guías también recomiendan el uso de emicizumab en una población más amplia indistintamente del antecedente de tratamiento con ITI.



Sobre la ETS (ICER, 2018), el ICER concluyó que tiene una alta certeza de que, emicizumab proporciona al menos un pequeño beneficio para la salud ("B+") en comparación con la profilaxis con agentes de bypass, en pacientes adultos y pediátricos con hemofilia A con inhibidores, que no serán tratados con ITI o para quienes la ITI no tuvo éxito. Asimismo, concluye que en términos de costo-efectividad, emicizumab es mejor que la profilaxis con agentes de bypass para el sistema de salud de EE.UU. El ICER evaluó los resultados de dos subgrupos de pacientes de los estudios HAVEN 1 y HAVEN 2, y comparó el resultado de cada uno de ellos con sus resultados previos del tratamiento profiláctico con agentes de bypass durante su permanencia en el estudio NIS (NCT02476942). Así, resaltó que dichos resultados mostraron una menor tasa anualizada de eventos hemorrágicos tratados con diferencias estadísticamente significativas a favor de emicizumab. Asimismo, el ICER concluyó que los resultados de calidad de vida y seguridad mostraban que emicizumab ofrecía cierto beneficio en términos de calidad de vida para pacientes pediátricos, mejorando la asistencia a la escuela/guardería y con un perfil de seguridad adecuado. Sobre la costo-efectividad, el ICER evaluó varios escenarios, incluso considerando descuentos en el precio de los comparadores (CCPa o FVIIra), en todos los cuales emicizumab fue superior. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que los resultados de la costo-efectividad no podrían extrapolarse a EsSalud por la diferencia en los contextos sanitarios.



Adicionalmente, se debe mencionar que otras ETS que evaluaron emicizumab en una población más amplia concluyen a favor de emicizumab (CADTH, 2019; IQWiG, 2018). La



CADTH y el IQWiG evaluaron emicizumab en pacientes con hemofilia A (adultos y pediátricos) con presencia de inhibidores, indistintamente del que el paciente haya recibido o no sea candidato a recibir ITI. La CADTH concluyó que emicizumab fue más costo-efectivo que la profilaxis con agentes de bypass (CCPa o FVIIra); por su parte el IQWiG concluyó que el beneficio de emicizumab es un beneficio adicional no probado. Por lo tanto, ambas agencias indicaron que el uso de emicizumab sería costo-efectivo para sus respectivos sistemas de salud; no obstante, dichos resultados no podrían ser extrapolados a EsSalud por tener contextos sanitarios distintos.

En relación con el EC HAVEN 2, hasta el momento es el único estudio que presenta resultados sobre la evaluación de emicizumab en pacientes pediátricos con hemofilia A y presencia de inhibidores. HAVEN 2 es una EC no aleatorizado de fase III que evaluó emicizumab en pacientes pediátricos con hemofilia A e inhibidores (n=88), donde el 72 % había recibido y fracasado previamente a la terapia de ITI. Los resultados descriptivos de las tasas anualizadas de eventos hemorrágicos, eventos hemorrágicos tratados, hemorragias articulares tratadas, hemorragias espontáneas tratadas y hemorragias de la articulación diana tratadas, a las 52 semanas de tratamiento con emicizumab, mostraron ser menores a 4 eventos (3.2, 0.3, 0.2, 0.0, no estimable [grupo A]; 1.5, 0.2, 0.2, no estimable, 0.2 [grupo B]; 3.8, 2.2, 1.7, 0.8, 0.5 [grupo C]; respectivamente).

Así también, el estudio HAVEN 2 presentó resultados en la calidad de vida y asistencia a la escuela/guardería. Los resultados mostraron que con emicizumab los puntajes totales y los puntajes en la salud física mejoraron en la semana 25 y 49 respecto al basal, generalmente, en 10 puntos a más, medidos a través de dos cuestionarios Haemo-QoL-SF e Inhib-QoL. Los investigadores señalaron que una mejora de 10 puntos a más representaría un cambio clínicamente relevante (Young et al., 2019); no obstante, aún no se cuenta con umbrales validados para una respuesta clínicamente significativa para ambos cuestionarios, tal como lo señalaron los mismos investigadores en una siguiente publicación (Mancuso et al., 2020). Este aspecto limita la interpretación de los resultados de la calidad de vida con el uso de emicizumab. Sobre la asistencia a la escuela/guardería, para el grupo A (n=65), se mostró un incremento en la proporción de pacientes que asistieron a la escuela/guardería a la semana 13 de tratamiento con emicizumab, con respecto al inicio del estudio (61 % vs. 28 %, respectivamente) que se mantuvo hasta la semana 49 (78 %). Esto representa que el número de niños que fueron capaces de retomar sus actividades cotidianas luego del tratamiento con emicizumab aumentó, lo que, a su vez, influye positivamente en la calidad de vida de estos pacientes. Por otra parte, el estudio presenta limitaciones (diseño de etiqueta abierta, falta de grupo control) que no permiten concluir sobre una relación causa-efecto entre el uso de emicizumab y los desenlaces evaluados.

Adicionalmente, para un subgrupo de 15 pacientes, se comparó la tasa de eventos hemorrágicos tratados obtenida con la profilaxis con agentes de bypass (documentada de



su previa participación en el estudio NIS) vs. la profilaxis con emicizumab obtenido del estudio HAVEN 2. Los resultados de esta comparación mostraron diferencias a favor de emicizumab (21.1 vs. 0.3, reducción del riesgo de hemorragia del 99 % [IC 95 %: 97.4 a 99.4]). Cabe señalar, que a pesar de las limitaciones<sup>2</sup> que presenta este resultado comparativo, la gran diferencia observada en la tasa de eventos hemorrágicos tratados sugiere que emicizumab sí sería eficaz en el tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos con Hemofilia A e inhibidores.



Sobre la seguridad, se reportaron EA serios en alrededor del 20 % de los pacientes tratados con emicizumab en HAVEN 2. Al respecto, el estudio NIS, del que proceden 15 pacientes que formaron parte de la población de estudio de HAVEN 2, evaluó el tratamiento con agentes de bypass (CCPa o FVIIra) administrados en la práctica clínica habitual, en varias cohortes de pacientes. Entre ellos, una cohorte conformada por pacientes pediátricos <12 años con presencia de inhibidores (n=24), de los cuales el 50 % recibió previamente ITI. De los 24 pacientes, 14 recibieron agentes de bypass con tratamiento profiláctico. El estudio NIS, reportó que, de estos 14 pacientes, el 29 % (4/14) presentó EA serios (Oldenburg et al., 2020). Si bien no se cuenta con evidencia comparativa que evalúe la seguridad entre emicizumab y agentes de derivación procedentes de ECA, estos resultados sugirieron que el tratamiento profiláctico con emicizumab tiene perfil de seguridad similar o mejor al tratamiento profiláctico con CCPa o FVIIra (comparadores de la PICO del presente dictamen) en pacientes pediátricos con hemofilia A e inhibidores.



Por otro lado, el EC HAVEN 2 presenta limitaciones que afectan su validez interna. El estudio presenta limitaciones relacionadas a su diseño y la falta de grupo control principalmente. Debido a su diseño de etiqueta abierta, la percepción de los participantes/cuidadores puede verse influenciada hacia un mejor resultado; más aún en desenlaces subjetivos como la calidad de vida. Por otra parte, la falta de un grupo control no permite concluir sobre una relación causal entre el uso de emicizumab y los desenlaces evaluados. Además, es importante señalar que, al ser la hemofilia A una enfermedad crónica, son necesarios estudios de mayor tiempo de seguimiento que permitan corroborar la seguridad de emicizumab en periodos más prolongados de uso.

El uso profiláctico de emicizumab, al igual que el uso profiláctico de agentes de bypass, es una alternativa que favorece a los pacientes con hemofilia A e inhibidores en comparación con no brindar profilaxis. Los estudios como HAVEN 1 (Oldenburg et al., 2017) y HAVEN 5 (Yang et al., 2022) evaluaron el uso de emicizumab frente a la no profilaxis en adolescentes y adultos con hemofilia A e inhibidores. Estos ECA de fase III, de etiqueta abierta, mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de emicizumab con respecto a las tasas

<sup>2</sup> Los tratamientos fueron administrados en diferentes periodos de tiempo, existe el riesgo de que se haya brindado mayores cuidados o atenciones a los pacientes que favorecieran a emicizumab.

anualizadas de eventos hemorrágicos (5.5 vs. 28.3 [HAVEN 1] y 1.9 vs. 41.1 [HAVEN 5]) y eventos hemorrágicos tratados (2.9 vs. 23.3 [HAVEN 1] y 1.0 vs. 27.0 [HAVEN 5]). Además, respecto a la seguridad, el estudio HAVEN 1 reportó 9 % de EA serios para toda la población de estudio (esto incluye al grupo control luego de que cruzara a recibir emicizumab); no se reporta el número de EA serios para cada grupo en el periodo antes del cruzamiento. Cabe señalar que los investigadores indicaron que los EA serios reportados en HAVEN 1, como eventos trombóticos o microangiopáticos ocurridos, se presentaron en pacientes que recibieron concomitantemente múltiples dosis de CCPa (dosis promedio de CCPa de más de 100 U/kg al día durante más de 1 día mientras recibía emicizumab), los cuales se resolvieron con la suspensión de CCPa. Por lo cual, actualmente las agencias reguladoras como la FDA y la EMA indican en la etiqueta del producto que, si se requiere usar CCPa en pacientes tratados con emicizumab, la dosis de CCPa no debe superar los 50 U/kg (EMA, 2022; FDA, 2021). Cabe resaltar que en el estudio HAVEN 2, donde se tomó en cuenta lo ocurrido con el uso concomitante con CCPa, no se reportaron eventos trombóticos, eventos microangiopáticos o muertes. De igual forma es importante señalar que son necesarios estudios con un mayor tiempo de seguimiento que permitan evaluar la seguridad de emicizumab a largo plazo. Por lo tanto, emicizumab ofrecería un beneficio en términos del control de eventos hemorrágicos frente a la no profilaxis, considerándose una alternativa de tratamiento para los pacientes con hemofilia A e inhibidores, similar al uso de agentes de bypass. A estos se le suma que la evidencia disponible (HAVEN 2, descrita previamente) sugiere que emicizumab ofrecería un mayor beneficio que los agentes de bypass, en términos del control de eventos hemorrágicos tratados, con un perfil de seguridad similar, para pacientes pediátricos con hemofilia e inhibidores.

Por otro lado, el uso de CCPa o FVIIra como tratamientos profilácticos para la población objetivo requiere que el paciente tenga adecuado acceso venoso, lo cual no siempre es factible en pacientes pediátricos. Los agentes de bypass se administran vía intravenosa con una frecuencia de 3 veces por semana en el caso de CCPa o diariamente en el caso de FVIIra (Collins et al., 2013). Esto representa que el paciente deba tener buen acceso venoso de manera constante. Sin embargo, esto no siempre es posible, sobre todo en pacientes pediátricos. Debido a su anatomía, el acceso venoso periféricos en pacientes pediátricos puede ser dificultoso y no siempre tolerado. Ante esto, existe la posibilidad de que al paciente se le coloque un catéter de acceso venoso central; sin embargo, el uso de este dispositivo incrementa el riesgo de infección sistémica y con ello se incrementa el riesgo muerte para el paciente (Vepsäläinen et al., 2015). Además, este riesgo de infección se incrementaría aún más al tener mayor acceso al dispositivo ( $p=0.02$ ) (Bedoya et al., 2020), los que sería necesario para la administración frecuente de la profilaxis con agentes de bypass. De esta forma, si bien el uso profiláctico con agentes de bypass es una alternativa para la población objetivo, no siempre es posible tener un acceso venoso adecuado, más aún en pacientes pediátricos, además de que genera incomodidad para el



paciente, se requiere personal altamente capacitado para realizar el procedimiento y representa un riesgo de infección sistémica con incremento del riesgo de muerte para el paciente que usa un catéter venoso central.

En relación a lo descrito previamente, es importante tener cuenta que emicizumab se administra por vía subcutánea lo cual podría ser mejor tolerado por el paciente pediátrico. Emicizumab se administra por vía subcutánea y con una frecuencia menor que lo establecido para los agentes de bypass, con una frecuencia de 1 vez por semana a 1 vez cada 4 semanas (EMA, 2022; FDA, 2021). En ese sentido, el tratamiento profiláctico con emicizumab podría ser mejor tolerado por los pacientes pediátricos; además, su uso no depende de un acceso venoso periférico adecuado o del uso de dispositivos como catéteres venosos centrales que incrementan el riesgo de infección sistémica. Por lo tanto, la vía de administración de emicizumab y la frecuencia de las dosis, con respecto a los agentes de bypass, representan un beneficio para la población objetivo del presente dictamen.

Adicionalmente, es relevante señalar que el mecanismo de acción de emicizumab imita la función del FVIII que se encuentra deficiente en la hemofilia A; además la presencia de inhibidores no afecta su función debido a las diferencias estructurales. Emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado diseñado para unirse a factor IXa y al factor X, imitando así la función del FVIII en la cascada de la coagulación (LiverTox, 2019). Debido a las diferencias en las estructuras de emicizumab y el FVIII, los anticuerpos inhibidores contra el FVIII no se unen a emicizumab, lo cual no afecta su función. En contraste, el uso de CCPa (compuesto por: factor VII activado, factor II, factor IX y factor X) (Awad & Cocchio, 2013) o el uso de FVIIra refuerzan la acción de otros componentes de la cascada de la coagulación, teniendo así un mecanismo de acción menos específico para tratar la hemofilia A. Por lo tanto, existe plausibilidad biológica para el uso de emicizumab, pues su mecanismo de acción intenta reemplazar la función que cumple el FVIII, deficiente en la hemofilia A.

Por otra parte, es relevante tomar en cuenta el costo de oportunidad del uso de emicizumab. Actualmente, en EsSalud, la población objetivo dispone de los agentes de bypass como tratamiento profiláctico. El costo de tratamiento, para un paciente de 20 kg, con CCPa por mes de tratamiento oscila entre S/ 46,725.64 a S/ 93,451.28; en tanto que el costo de FVIIra por mes de tratamiento es de aproximadamente S/ 62,873.2. En ese sentido, considerando el costo del tratamiento mensual con emicizumab<sup>3</sup>, también para un paciente de 20 kg, este sería de 4 % hasta 76 % o de 29 % hasta 64 % menor que los costos de los tratamientos con CCPa o FVIIra, respectivamente; sin embargo, son necesarios análisis de costo-efectividad adicionales. Dado que la evidencia evaluada sugiere que emicizumab ofrece un beneficio en términos de eficacia (tasa de eventos hemorrágicos tratados), que su uso

<sup>3</sup> De S/ 22,429.44 a S/ 44,858.88. Revisar la Tabla 6 para más detalle.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGIA SANITARIA N.º 047-DETS-IETSI-2022  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE EMICIZUMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA A (DEFICIENCIA CONGÉNITA DEL FACTOR VIII), CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII Y QUE FRACASAN O NO SON CANDIDATOS A LA TERAPIA DE INMUNOTOLERANCIA CON FACTOR VIII

mejora la asistencia a la escuela/guardería, y que tiene un perfil de seguridad similar al tratamiento profiláctico actualmente disponible en EsSalud, el uso de emicizumab podría ser una intervención costo-oportuna.

Por todo lo expuesto, considerando que: i) En Salud, los pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del FVIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del FVIII y que fracasan o no son candidatos a la ITI, recibirían CCPa o FVIIra como opciones de tratamiento profiláctico; ii) el uso de la terapia profiláctica con CCPa o FVIIra, que no sustituye la función del FVIII deficiente, es complicado para los pacientes pediátricos (se necesita buen acceso venoso periférico constante) o requiere la utilización de un catéter venoso central que incrementa el riesgo de infecciones y muerte; iii) dado que la hemofilia A es una enfermedad rara, es de esperar que exista limitada evidencia que evalúe emicizumab para esta condición, más aún en pacientes pediátricos; iv) a pesar de las limitaciones que presenta el único EC identificado que evaluó emicizumab en pacientes pediátricos con hemofilia A e inhibidores, las diferencias observadas a favor de emicizumab frente al uso de CCPa o FVIIra sugieren un beneficio en términos del control de eventos hemorrágicos, con perfiles de seguridad similares; v) además, el uso de emicizumab mejoró la proporción de pacientes que asistieron a la escuela/guardería, con respecto al inicio del tratamiento; vi) la GPC recomendó el uso de emicizumab, sobre el uso de CCPa o FVIIra, como tratamiento profiláctico para la población objetivo, basada en evidencia que no compara emicizumab frente a CCPa o FVII y en la opinión de expertos; vii) la ETS, tomando en cuenta el EC HAVEN 2, concluyó que tiene una alta certeza de que, en adultos y niños, emicizumab proporciona al menos un pequeño beneficio para la salud y es más costo-efectivo en comparación con CCPa o FVIIra como tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A e inhibidores, que no serán tratados con ITI o para quienes la ITI no tuvo éxito; viii) la vía de administración subcutánea de emicizumab y su menor frecuencia de dosis, comparado con CCPa o FVIIra, representaría un beneficio para el paciente, ix) existe plausibilidad biológica para el uso de emicizumab considerando que su mecanismo de acción imitaría la función del FVIII deficiente en la hemofilia A y x) el costo de oportunidad podría ser favorable para el uso emicizumab, considerando que su costo es de 4 % hasta 76 % menor que el costo de los tratamientos comparadores actualmente disponibles en EsSalud; aunque son necesarios análisis de costo-efectividad adicionales; podemos concluir que el uso de emicizumab podría considerarse como una alternativa de tratamiento profiláctico para los pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del FVIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del FVIII y que fracasan o no son candidatos a la ITI.



## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo por objetivo evaluar la mejor evidencia disponible en torno a la eficacia y seguridad de emicizumab en comparación con CCPa o FVIIra como tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del FVIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del FVIII y que fracasan o no son candidatos a la ITI.
- La única GPC identificada que brinda recomendaciones para la población específica de la pregunta PICO recomienda el uso de emicizumab sobre el uso CCPa o FVIIra como tratamiento profiláctico para la población objetivo; basada en evidencia que no compara emicizumab frente a CCPa o FVII y en la opinión de expertos. Por lo tanto, dicha recomendación debe tomarse cautela.
- La ETS evaluada, concluye que emicizumab proporciona al menos un pequeño beneficio para la salud y es más costo-efectivo en comparación con CCPa o FVIIra como tratamiento profiláctico específicamente para la población objetivo. No obstante, los resultados de la evaluación de la costo-efectividad no pueden ser extrapolados a EsSalud debido a las diferencias en los contextos sanitarios.
- El único EC identificado que evaluó emicizumab en pacientes pediátricos con de hemofilia A, con presencia inhibidores, de los cuales el 72 % recibió y fracaso previamente a la ITI. Los resultados mostraron reducciones en las tasas de sangrado con respecto al basal y un incremento la proporción de niños que asistieron a la escuela/guardería luego 13 y 49 semanas de tratamiento (61 % y 78 %, respectivamente) con respecto al basal (28 %). No obstante, el estudio presenta limitaciones (diseño, falta de grupo control) que no permiten concluir sobre una relación causa-efecto entre el uso de emicizumab y los desenlaces evaluados. Adicionalmente, el estudio presentó una comparación de los resultados con emicizumab y los resultados previos de tratamiento con CCPa o FVIIra para un subgrupo pacientes. Si bien esta comparación, presenta limitaciones (los tratamientos fueron administrados en diferentes periodos de tiempo, existe el riesgo de que se haya brindado mayores cuidados o atenciones a los pacientes que favorecieran a emicizumab), la diferencia observada entre el uso de emicizumab y CCPa o FVIIra sugieren un beneficio a favor de emicizumab en términos de un mejor control de eventos hemorrágicos, con un perfil de seguridad similar.
- El uso de los tratamientos actuales (CCPa o FVIIra) para la profilaxis en la población objetivo, requiere que el paciente tenga buen acceso venoso de manera constante (diario o tres veces por semana), lo cual es complicado sobre todo para los pacientes





DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACION DE TECNOLOGIA SANITARIA N.º 047-DETS-IETSI-2022  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE EMICIZUMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA A (DEFICIENCIA CONGENITA DEL FACTOR VIII), CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII Y QUE FRACASAN O NO SON CANDIDATOS A LA TERAPIA DE INMUNOTOLERANCIA CON FACTOR VIII

pediátricos, o la utilización del catéter venoso central que incrementa el riesgo de infecciones y muerte para los pacientes. En contraste, la vía de administración subcutánea y la menor frecuencia de emicizumab (1 vez por semana a 1 vez cada 4 semanas), frente a CCPa o FVIIra, representaría un beneficio para el paciente.



- Existe plausibilidad biológica para el uso de emicizumab considerando que su mecanismo de acción sustituye la función del FVIII deficiente en la hemofilia A.

- El costo de oportunidad podría ser favorable para el uso emicizumab, considerando que su costo es de 4 % hasta 76 % menor que el costo de los tratamientos comparadores actualmente disponibles en EsSalud; aunque son necesarios análisis de costo-efectividad adicionales.



- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de emicizumab en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del FVIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del FVIII y que fracasan o no son candidatos a la ITI, según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.




## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con emicizumab. Además, también se recomienda, reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-016. Finalmente, se recomienda realizar la evaluación del paciente respecto a las reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.




## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS




Antunes, S. V., Tangada, S., Stasyshyn, O., Mamonov, V., Phillips, J., Guzman-Becerra, N., Grigorian, A., Ewenstein, B., & Wong, W.-Y. (2014). Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 20(1), 65-72. <https://doi.org/10.1111/hae.12246>

Awad, N. I., & Cocchio, C. (2013). Activated Prothrombin Complex Concentrates for the Reversal of Anticoagulant-Associated Coagulopathy. *Pharmacy and Therapeutics*, 38(11), 696.



Bedoya, M. A., Raffini, L., Durand, R., Acord, M. R., Srinivasan, A., Krishnamurthy, G., Vatsky, S., Escobar, F., & Cahill, A. M. (2020). Implantable venous access devices in children with severe hemophilia: A tertiary pediatric institutional experience. *Pediatric Radiology*, 50(8), 1148-1155. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04668-3>

CADTH. (2019). *CADTH TECHNOLOGY REVIEW Hemlibra (Emicizumab): Economic Review Report*. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/ob0005-emicizumab-economic-report.pdf>



Collins, P. W., Chalmers, E., Hart, D. P., Liesner, R., Rangarajan, S., Talks, K., Williams, M., & Hay, C. R. (2013). Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *British Journal of Haematology*, 160(2), 153-170. <https://doi.org/10.1111/bjh.12091>

Drugs.com [Internet]. (2022). *Hemlibra (emicizumab-kxwh) FDA Approval History*. Drugs.Com. <https://www.drugs.com/history/hemlibra.html>

DynaMed. (2022a). *Eradication of Inhibitors in Hemophilia A*. EBSCO Information Services. <https://www.dynamed.com.essalud.remotexs.co/management/eradication-of-inhibitors-in-hemophilia-a>

DynaMed. (2022b). *Hemophilia A*. EBSCO Information Services. <https://www.dynamed.com.essalud.remotexs.co/condition/hemophilia-a#GUID-C7083340-F149-4322-8AF4-237C30856782>

EMA. (2018, septiembre 17). *Hemlibra* [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra>

EMA. (2022). *Emicizumab (Hemlibra). FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_es.pdf)

EsSalud. (2022). *Petitorio Farmacológico de EsSalud*. [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval\\_prod\\_farm\\_otros\\_normatv.html](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html)

FDA. (2021). *HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection, for subcutaneous use Initial U.S. (Approval: 2017). 2022.*  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/761083s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761083s011lbl.pdf)



Herrera-Cunti, C., Delgado-Flores, C. J., García-Gomero, D., Taype-Rondan, A., Chumpitaz-Anchiraico, G., Yanac-Ávila, R., Villar-Alarcón, C. D., Salvador-Salvador, S., Carrera-Acosta, L., Herrera-Cunti, C., Delgado-Flores, C. J., García-Gomero, D., Taype-Rondan, A., Chumpitaz-Anchiraico, G., Yanac-Ávila, R., Villar-Alarcón, C. D., Salvador-Salvador, S., & Carrera-Acosta, L. (2021). Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de Hemofilia en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 14(4), 556-571. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.144.1464>



Hoots, K., & Shapiro, A. (2022a). *Inhibitors in hemophilia: Mechanisms, prevalence, diagnosis, and eradication—UpToDate.*  
[https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/inhibitors-in-hemophilia-mechanisms-prevalence-diagnosis-and-eradication?search=hemophilia%20inhibitor&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3633957532](https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/inhibitors-in-hemophilia-mechanisms-prevalence-diagnosis-and-eradication?search=hemophilia%20inhibitor&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3633957532)



Hoots, K., & Shapiro, A. (2022b, agosto). *Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis. From UpToDate.*  
[https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/hemophilia-a-and-b-routine-management-including-prophylaxis?search=hemofilia%20a&topicRef=1314&source=see\\_link#H1521196374](https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/hemophilia-a-and-b-routine-management-including-prophylaxis?search=hemofilia%20a&topicRef=1314&source=see_link#H1521196374)

ICER. (2018). *Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value. Final Evidence Report.* [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_Hemophilia\\_Evidence\\_Report\\_031518.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia_Evidence_Report_031518.pdf)

IETSI-EsSalud. (2016). *Seguridad y eficacia de Factor VII recombinante activado para el tratamiento de pacientes con hemofilia A severa con presencia de inhibidores y alto riesgo de eventos agudos de sangrado o hemorragia que no responden al concentrado de complejo protrombínico activado. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°002-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016 Lima Perú.*  
[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/dictamen\\_002\\_DETS\\_ITESI\\_2016.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/dictamen_002_DETS_ITESI_2016.pdf)

IETSI-EsSalud. (2021). *GPC N° 43. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOFILIA.* <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/10/GPC-Hemofilia-2021-Version-corta.pdf>

Iorio, A., Stonebraker, J. S., Chambost, H., Makris, M., Coffin, D., Herr, C., Germini, F., & Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. (2019). Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Annals of Internal Medicine*, 171(8), 540-546. <https://doi.org/10.7326/M19-1208>



IQWiG. (2018). *IQWiG Reports – Commission No. A18-20. Emicizumab*.  
[https://www.iqwig.de/download/a18-20\\_emicizumab\\_extract-of-dossier-assessment\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a18-20_emicizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf)

Konkle, B. A., Ebbesen, L. S., Erhardtsen, E., Bianco, R. P., Lissitchkov, T., Rusen, L., & Serban, M. A. (2007). Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 5(9), 1904-1913. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02663.x>

Kruse-Jarres, R., Oldenburg, J., Santagostino, E., Shima, M., Kempton, C. L., Kessler, C. M., Lehle, M., Chebon, S., Selak Bienz, N., Asikanius, E., & Mahlangu, J. (2019). Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 25(2), 213-220. <https://doi.org/10.1111/hae.13655>

Leissinger, C., Gringeri, A., Antmen, B., Berntorp, E., Biasoli, C., Carpenter, S., Cortesi, P., Jo, H., Kavakli, K., Lassila, R., Morfini, M., Négrier, C., Rocino, A., Schramm, W., Serban, M., Uscatescu, M. V., Windyga, J., Zulfikar, B., & Mantovani, L. (2011). Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *The New England Journal of Medicine*, 365(18), 1684-1692. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104435>

LiverTox. (2019). Emicizumab. En *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548647/>

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2018). Industry sponsorship and research outcome: Systematic review with meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 44(10), 1603-1612. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5293-7>

Mahlangu, J., Oldenburg, J., Callaghan, M. U., Shima, M., Santagostino, E., Moore, M., Recht, M., Garcia, C., Yang, R., Lehle, M., Macharia, H., Asikanius, E., Levy, G. G., & Kruse-Jarres, R. (2018). Bleeding events and safety outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: A prospective, multi-centre, non-interventional study. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 24(6), 921-929. <https://doi.org/10.1111/hae.13612>

Mahlangu, J., Oldenburg, J., Paz-Priel, I., Negrier, C., Niggli, M., Mancuso, M. E., Schmitt, C., Jiménez-Yuste, V., Kempton, C., Dhalluin, C., Callaghan, M. U., Bujan, W., Shima, M., Adamkewicz, J. I., Asikanius, E., Levy, G. G., & Kruse-Jarres, R. (2018). Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *The New England Journal of Medicine*, 379(9), 811-822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803550>

Mancuso, M. E., Mahlangu, J., Sidonio, R. J., Trask, P., Uguen, M., Chang, T., Shima, M., Young, G., Oldenburg, J., & von Mackensen, S. (2020). Health-related quality of life and caregiver burden of emicizumab in children with haemophilia A and factor VIII

inhibitors-Results from the HAVEN 2 study. *Haemophilia : The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 26(6), 1009-1018.  
<https://doi.org/10.1111/hae.14183>

Ministerio de Salud de Chile. (2020). *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE HEMOFILIA*.  
[https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1177413/re\\_gpc-hemofilia-v6.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1177413/re_gpc-hemofilia-v6.pdf)



MINSA. (2014). *RESOLUCIÓN MINISTERIAL N° 151-2014/MINSA*. Aprueban "Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas" y "Listado de medicamentos para el tratamiento del Grupo 1: Muy alta prioridad, del Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas".  
<https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/767478/285946323246886604720200603-2874-jymjls.pdf>

MINSA. (2018). *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA*. Lima, Perú.



MINSA. (2020). *Resolución Ministerial N°230-2020-MINSA*.  
[https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/662616/RM\\_230-2020-MINSA.PDF](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/662616/RM_230-2020-MINSA.PDF)

Oldenburg, J., Mahlangu, J. N., Kim, B., Schmitt, C., Callaghan, M. U., Young, G., Santagostino, E., Kruse-Jarres, R., Negrier, C., Kessler, C., Valente, N., Asikanius, E., Levy, G. G., Windyga, J., & Shima, M. (2017). Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *The New England Journal of Medicine*, 377(9), 809-818. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703068>



Oldenburg, J., Shima, M., Kruse-Jarres, R., Santagostino, E., Mahlangu, J., Lehle, M., Selak Bienz, N., Chebon, S., Asikanius, E., Trask, P., Mancuso, M. E., Jiménez-Yuste, V., von Mackensen, S., & Levy, G. G. (2020). Outcomes in children with hemophilia A with inhibitors: Results from a noninterventional study. *Pediatric Blood & Cancer*, 67(10), e28474. <https://doi.org/10.1002/pbc.28474>

Orphanet. (2022). *Orphanet: Hemophilia A*. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=98878&lng=EN](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=98878&lng=EN)

Pipe, S. W., Shima, M., Lehle, M., Shapiro, A., Chebon, S., Fukutake, K., Key, N. S., Portron, A., Schmitt, C., Podolak-Dawidziak, M., Selak Bienz, N., Hermans, C., Campinha-Bacote, A., Kiialainen, A., Peerlinck, K., Levy, G. G., & Jiménez-Yuste, V. (2019). 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. *The Lancet. Haematology*, 6(6), e295-e305. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30054-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30054-7)

Rayment, R., Chalmers, E., Forsyth, K., Gooding, R., Kelly, A. M., Shapiro, S., Talks, K., Tunstall, O., Biss, T., & Haematology, B. S. for. (2020). Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *British Journal of Haematology*, 190(5), 684-695. <https://doi.org/10.1111/bjh.16704>

Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., Carcao, M., Mahlangu, J., Ragni, M. V., Windyga, J., Llinás, A., Goddard, N. J.,

Mohan, R., Poonnoose, P. M., Feldman, B. M., Lewis, S. Z., van den Berg, H. M., Pierce, G. F., & the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. (2020). WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, 26(S6), 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>



Valentino, L. A., Kempton, C. L., Kruse-Jarres, R., Mathew, P., Meeks, S. L., Reiss, U. M., & the, I. I. T. I. S. I. (2015). US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors. *Haemophilia*, 21(5), 559-567. <https://doi.org/10.1111/hae.12730>

Vepsäläinen, K., Lassila, R., Arola, M., Lähteenmäki, P., Möttönen, M., Mäkipernaa, A., & Riikonen, P. (2015). Complications associated with central venous access device in children with haemophilia: A nationwide multicentre study in Finland. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 21(6), 747-753. <https://doi.org/10.1111/hae.12665>



Yang, R., Wang, S., Wang, X., Sun, J., Chuansumrit, A., Zhou, J., Schmitt, C., Hsu, W., Xu, J., Li, L., Chang, T., & Zhao, X. (2022). Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5). *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 6(2), e12670. <https://doi.org/10.1002/rth2.12670>

Young, G., Liesner, R., Chang, T., Sidonio, R., Oldenburg, J., Jiménez-Yuste, V., Mahlangu, J., Kruse-Jarres, R., Wang, M., Uguen, M., Doral, M. Y., Wright, L. Y., Schmitt, C., Levy, G. G., Shima, M., & Mancuso, M. E. (2019). A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*, 134(24), 2127-2138. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001869>



## IX. ANEXO

### ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir emicizumab según lo descrito en la etiqueta del producto aprobada por DIGEMID\*, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):



<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del factor VIII y que fracasan o no son candidatos a la terapia de inmunotolerancia con factor VIII
<b>Grupo etario</b>	< 18 años
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	1 año
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento<sup>†</sup></b>	Se deben cumplir con los siguientes 4 criterios: - Paciente pediátrico con diagnóstico de hemofilia A - Presenta historia de inhibidores (título de $\geq 5$ unidades Bethesda/ml) mediante resultado de laboratorio - Fracaso* o no es candidato <sup>‡</sup> al tratamiento de inmunotolerancia con factor VIII - Ausencia de contraindicación de uso de emicizumab según lo señalado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID <sup>€</sup> .
<b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento<sup>†</sup> con el Anexo N° 07</b>	Reporte del seguimiento clínico por el médico tratante* (tasa de eventos hemorrágicos, eventos hemorrágicos tratados, hemorragias articulares, hemorragias espontáneas y hemorragias de la articulación diana tratadas) Notificación de sospecha de efecto secundario o de reacción adversa registrada en el ESSi (pestaña de notificación de RAM) y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia** del centro asistencial, de corresponder
<b>Criterios para la suspensión del medicamento</b>	- En caso de uso concomitante de emicizumab y CCPa, se debe suspender el tratamiento ante el desarrollo de eventos adversos como eventos trombóticos o eventos microangiopáticos. - Otros, según información de etiqueta del producto.

**Nota:** El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de hematología o hematología pediátrica.

<sup>†</sup> El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

\*Usar las dosis recomendadas en la etiqueta y tomar en cuenta las advertencias del uso concomitante de emicizumab y CCPa, en la cual se indica que en caso de ser necesario el uso concomitante de CCPa durante el tratamiento profiláctico con emicizumab, la dosis de CCPa no debe superar los 50 U/kg.

<sup>‡</sup>El fracaso se define como la incapacidad para lograr una inmunotolerancia exitosa dentro de los 2 o tres años posteriores de inicio de la terapia de inmunotolerancia con factor VIII. La inmunotolerancia exitosa se define como un título de Bethesda persistentemente negativo, acompañado de una farmacocinética normal del factor VIII, que incluye la recuperación del factor VIII en más del 66 % y una vida media de >6 horas (Srivastava et al 2020).

<sup>€</sup> El paciente no tiene acceso venoso periférico adecuado o factores pronósticos negativos según la World Federation of Hemophilia (Collins et al., 2013; Valentino et al., 2015), o suspensión de la inmunotolerancia por incidente adverso.

\*\*Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" ([http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecnor/RS\\_002-1ETS1-2019.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecnor/RS_002-1ETS1-2019.pdf))

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas; RAM, reacción adversa a medicamentos.



## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 29 de setiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Hemophilia A[Mesh] OR Hemophili*[tiab] OR Haemophili*[tiab] OR Factor 8[tiab] OR Factor VIII[tiab]) AND (Emicizumab[Supplementary Concept] OR Emicizumab[tiab] OR Hemlibra[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	49

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 29 de setiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees	467
	#2 Hemophili*:ti,ab,kw	1539
	#3 Haemophili*:ti,ab,kw	679
	#4 Factor-8:ti,ab,kw	252
	#5 Factor-VIII:ti,ab,kw	1156
	#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2275
	#7 Emicizumab:ti,ab,kw	80
	#8 Hemlibra:ti,ab,kw	4
	#9 #7 OR #8	80
	#10 #6 AND #9	75

Tabla 3. Búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Core Collection Fecha de búsqueda: 29 de setiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Hemophilia A OR TI=Hemophili* OR AB=Hemophili* OR TI=Haemophili* OR AB=Haemophili* OR TI=Factor-8 OR AB=Factor-8 OR TI=Factor-VIII OR AB=Factor-VIII]) AND (TS=Emicizumab OR TI=Emicizumab OR AB=Emicizumab OR TI=Hemlibra OR AB=Hemlibra) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR	59

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 047-DETS-IETSI-2022  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE EMICIZUMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA A (DEFICIENCIA CONGÉNITA DEL FACTOR VIII), CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII Y QUE FRACASAN O NO SON CANDIDATOS A LA TERAPIA DE INMUNOTOLERANCIA CON FACTOR VIII

	TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB=Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	
--	---	--



**Tabla 4. Búsqueda en LILACS**

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 29 de setiembre de 2022		Resultado
Estrategia	#1	(MH Hemophilia A OR Hemophili\$ OR Haemophili\$ OR Hemofili\$ OR Factor-8 OR Factor-VIII) AND (Emicizumab OR Hemlibra) [Words]	2



