



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 028-DETS-IETSI-2023**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO PROFILÁCTICO DE
EMICIZUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON HEMOFILIA A CON
PRESENCIA DE ANTICUERPOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII,
QUE FRACASAN O NO SON CANDIDATOS A LA TERAPIA DE
INMUNOTOLERANCIA**



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Junio, 2023



EQUIPO REDACTOR

1. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Rubén Arturo Aguirre Ipenza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Wilmer Gianfranco Silva Caso - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Adriana Janet Bustinza Álvarez, 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 Álvarez 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 del uso profiláctico de emicizumab en pacientes adultos con hemofilia A con presencia de anticuerpos inhibidores del factor VIII, que fracasan o no son candidatos a la terapia de inmunotolerancia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso profiláctico de emicizumab en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del factor VIII que fracasan o no son candidatos a la terapia de inmunotolerancia. En este contexto, la médica hematóloga Gloria Chumpitaz Anchiraico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico emicizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Adriana Janet Bustinza Alvarez, médico especialista en hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), con presencia de anticuerpos inhibidores del factor VIII, que fracasan* o no son candidatos** a la terapia de inmunotolerancia con factor VIII
I	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
C	Uso profiláctico de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) o de factor VII recombinante activado
O	Tasa anual de sangrados Complicaciones asociadas a hemartrosis repetidas, hemorragia severa Resolución de articulaciones diana Cirugías ortopédicas secundarias a artropatía hemofílica Dolor articular Días de ausentismo laboral 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 persistente 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 adecuado acceso venoso periférico o se presentan dificultades en el acceso venoso o existen factores pronósticos negativos según la guía de la World Federation of Hemophilia (Valentino et al 2015), o se ordena la suspensión de la inmunotolerancia por incidente adverso.

II. ASPECTOS GENERALES



La hemofilia A es una enfermedad hereditaria que se origina por un defecto genético ubicado en el brazo largo del cromosoma X, lo que ocasiona una deficiencia cualitativa o cuantitativa del factor VIII de coagulación (FVIII) (Bolton-Maggs 2013). Es necesario puntualizar que la hemofilia solo tiene dos tipos: A y B. Esto debido a que existen otros dos trastornos de la coagulación que podrían confundirse con la hemofilia: la deficiencia del factor XI y la enfermedad de von Willebrand (vW). La deficiencia del factor XI es una enfermedad hereditaria autosómica y no está vinculada a los cromosomas sexuales por lo que ocurre en la misma proporción en ambos sexos. La enfermedad vW, por otro lado, es un trastorno de la coagulación más común causada por una deficiencia del factor vW, que es una proteína que ayuda al factor VIII como proteína chaperona, evitando que sea destruida por las nucleasas y actuando como activador plaquetario (Sarmiento Docel 2023).



La hemofilia A es el tipo más común, representa entre el 80 al 85 % de los hemofílicos. La hemofilia B se estima en aproximadamente el 15 % (Srivastava2013). En cuanto a la hemofilia A, se describe que la forma hereditaria es la más frecuente, sin embargo, se reportan también casos de tipo adquirido que son muy infrecuentes y aparecen en la edad adulta. Estos casos adquiridos, no se deben a factores genéticos (Martínez 2018). En un contexto general esta enfermedad es considerada rara o huérfana y requiere en la mayoría de los casos tratamiento de por vida con un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente y al mismo tiempo una alta demanda de recursos económicos para el sistema de salud (Berntorp 2021).



El grado de deficiencia de factores de coagulación determina la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas en pacientes con cualquier tipo de hemofilia. En la Hemofilia A nivel de FVIII presente a nivel plasmático clasifica la gravedad como severa (< 1 % de actividad del FVIII), moderada (1-5 % de actividad del FVIII) o leve (5-40 % de actividad del FVIII) (Bolton-Maggs 2013). La hemofilia A severa se caracteriza por episodios de hemorragia espontánea, que conduce a un daño progresivo a nivel de articulaciones y músculos. Exhibe un fenotipo de sangrado grave y puede presentarse desde el comienzo de la vida (Collins 2012). Se describe que a nivel mundial existe una prevalencia de 6 casos por 100.000 hombres para hemofilia A severa (Soucie 2020). En los países latinoamericanos los datos de prevalencia no son exactos y sobre esto en el

Perú se estima que hay aproximadamente 3200 personas que tienen hemofilia; de los cuales, solo el 31 % de los pacientes han sido identificados (DiMinno 2021).

El enfoque terapéutico busca la corrección de la deficiencia del factor a través de la administración de concentrado de factor VIII recombinante o plasmático (Spena 2018). Este tratamiento ha evolucionado a nuevas estrategias terapéuticas durante más de 50 años. Por un lado, el tratamiento convencional, que consiste en la aplicación del tratamiento después de presentar un episodio de sangrado y cuyo objetivo es lograr la hemostasia. Por otro lado, se encuentra el tratamiento profiláctico, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) y otras sociedades científicas, esta es la primera opción de tratamiento para la hemofilia severa (Minsalud 2023). Se ha determinado que el objetivo principal de la profilaxis es aumentar el nivel de FVIII por encima de 1 UI/dl para convertir el fenotipo de sangrado de severo a moderado y preservar mejor la función articular (Srivastava 2012) lo que permite una reducción de la mortalidad y mejora la calidad de vida de los pacientes (Spena, 2018).

Entre los protocolos más utilizados para la profilaxis en pacientes con hemofilia se encuentran los Protocolos de Malmo y Utrecht. El Protocolo de Malmo se considera el estándar de referencia e indica la administración de una dosis de 25 a 40 UI/Kg por vía intravenosa durante tres días cada semana en el caso de hemofilia A severa. Según el Protocolo de Utrecht, se administra una dosis de 15 a 30 UI/Kg por vía intravenosa durante tres días a la semana en el caso de hemofilia A severa - HAS (Srivastava 2012). Sin embargo, entre el 20 al 30 % de los pacientes en tratamiento pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra los tratamientos sustitutos con FVIII. Estos inhibidores reconocen al FVIII de reemplazo como un elemento extraño, neutralizando su actividad y por lo tanto sus propiedades terapéuticas (Carcao 2018). El desarrollo de inhibidores en pacientes con hemofilia A se asocia a una alta tasa de complicaciones hemorrágicas, aumento en la aparición de estados discapacitantes, disminución aún mayor de calidad de vida y elevada mortalidad. Por estas razones, es la complicación más importante en el manejo de estos pacientes (Sarmiento 2023). La determinación del manejo de los pacientes con hemofilia A se basa en la cantidad de inhibidores que se cuantifica utilizando la prueba de Bethesda y sus variantes para aumentar especificidad y de esta manera determinar con mayor precisión la cantidad del inhibidor real siendo la cantidad de anticuerpos expresado como títulos o unidades Bethesda. Según los niveles de inhibidores, los pacientes con hemofilia A se pueden clasificar como de alta o baja respuesta. En el caso de alta respuesta se expresan títulos de inhibidor ≥ 5 unidades Bethesda y baja respuesta con títulos < 5 unidades Bethesda (Shetty 2003).

Los tratamientos para las personas con hemofilia A que presentan inhibidores están en constante evolución. En este contexto la terapia de inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) va dirigida a erradicar los inhibidores de FVIII con el objetivo de reanudar las

terapias de reemplazo. Por otro lado, cuando el paciente no cumple los criterios clínicos para iniciar la ITI o esta terapia fracasa o se necesita prevenir hemorragias durante esta terapia; se pueden administrar de forma profiláctica o como tratamiento episódico condicionado al sangrado el concentrado complejo protrombínico activado (CCPa) o el factor VII recombinante activado (rFVIIa) como tratamiento, dirigido a evitar los inhibidores y activar el sistema de coagulación. Asimismo, se dispone de anticuerpos monoclonales como una opción para el tratamiento como por ejemplo emicizumab, el cual se puede administrar en pacientes con alto riesgo de hemorragia con o sin inhibidor.

Según lo constatado, el Petitorio Farmacológico de EsSalud registra el concentrado de complejo protrombínico activado con el nombre de complejo coagulante anti - inhibidor del FVIII con código 010700075 y factor VII recombinante activado con el nombre Factor VIIA o EPTACOG ALFA (Activado) con código 010700047 para tratamiento de hemorragias en pacientes hemofílicos con inhibidores de alta respuesta y el manejo profiláctico de los pacientes con hemofilia A severa con presencia de inhibidores del FVIII. Sin embargo, es de resaltar el tratamiento profiláctico con CCPa requiere infusiones intravenosas frecuentes, por lo general de 3 a 4 veces por semana. En este sentido, los especialistas de la institución han propuesto el uso de emicizumab, como una opción de tratamiento profiláctico debido a que se administra por vía subcutánea con una frecuencia reducida, y que podría tener un mejor perfil profiláctico de eficacia y seguridad, respecto a eventos hemorrágicos que el CCPa, en la población de pacientes con hemofilia A severa con presencia de inhibidores contra el FVIII.

Sobre emicizumab en noviembre de 2017, la Food and Drug Administration (FDA) en los EE. UU aprobó su uso para prevenir o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A que han desarrollado anticuerpos llamados inhibidores del FVIII. Además, el inserto de aprobación del medicamento incluye un recuadro de advertencia sobre casos de microangiopatía trombótica y tromboembolismo cuando el paciente recibe CCPa >100 U/kg durante 24 horas o más durante la profilaxis de emicizumab (FDA 2017). En este contexto, en enero del 2018, la European Medicines Agency (EMA) aprobó el uso profiláctico de emicizumab para pacientes con hemofilia A que han desarrollado inhibidores del FVIII. Las indicaciones de aprobación refieren que el tratamiento profiláctico con emicizumab se administra de forma semanal mediante una inyección subcutánea, lo que lo hace más conveniente que los agentes de derivación (EMA 2018). Es de resaltar, que tanto la FDA como la EMA aprobaron el uso profiláctico de emicizumab en pacientes adultos y pediátricos.

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) autorizó el uso de emicizumab desde diciembre de 2019. Solución inyectable para prevenir o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A con inhibidores del FVIII. La dosis recomendada es de 3 mg/kg por inyección subcutánea una vez a la semana durante cuatro semanas, seguida de 1,5 mg/kg

semanalmente o 3 mg/kg cada dos semanas o 6 mg/kg cada cuatro semanas aplicadas en la parte superior del brazo o parte superior del muslo o el abdomen (DIGEMID 2019).

La Tabla 2 muestra los registros sanitarios vigentes de emicizumab (Hemlibra®) en Perú (DIGEMID - 2023).

Tabla 2. Registros sanitarios vigentes de emicizumab (Hemlibra®) en Perú.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Titular
1	BE01130	Hemlibra® 30 mg/ 1 mL	Roche Farma S.A.
2	BE01131	Hemlibra® 60 mg/ 0.4 mL	Roche Farma S.A.
3	BE01132	Hemlibra® 105 mg/ 0.7 mL	Roche Farma S.A.
4	BE01133	Hemlibra® 150 mg/ 1 mL	Roche Farma S.A.

Según la solicitud presentada el costo de emicizumab aproximadamente sería entre 3.9 veces menor que el CCPa según el detalle de la tabla 3.

Tabla 3. Costos comparativos aproximados de la profilaxis con emicizumab vs Concentrado complejo protrombínico activado (CCPa) y rFVIIa por paciente.

Tratamiento	Nombre/ Registro sanitario	Presentación/ Costo unitario	Dosis recomendada en profilaxis	Costo mensual ^c
Emicizumab	Hemlibra 60® / BE01131	1 vial 60mg/0.4ml S/ 11,214.72*	Se inicia con una dosis de carga recomendada a 3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguida de la dosis de mantenimiento: a. 1,5 mg/kg una vez por semana, o b. 3 mg/kg una vez cada dos semanas, o c. 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas	Carga: S/ 134,576.64 a. S/ 89,717.76 b. S/ 67,288.32 c. S/ 56,073.60
Concentrado complejo protrombínico activado (CCPa)	Feiba 500U / BE00740	1 vial 500 U S/ 1,797.14	50 y 100 UI/kg, la frecuencia varía de interdiario a tres días por semana*** (3000 UI a 6000- UI = 6 a 12 viales)	Tres días por semana (x13) 3000 UI: S/ 140,176.92 6000 UI: S/ 280,353.84 Interdiario(x15) 3000 UI: S/ 161,742.60 6000 UI: S/ 323,485.20

Factor VII recombinante activado (rFVIIa)	Eptaclog Alfa / BE00711	1 vial 2 mg S/ 9,095.94	90 ug/Kg diario (5400 ug = 3 viales)	S/ 818.634.60
---	-------------------------	----------------------------	---	---------------

(*) Sistema Informático SAP - EsSalud, 2022 (Sistema SAP - EsSalud mayo 2023)

(**) Los costos de emicizumab y del concentrado complejo protrombínico activado (CCPa) se calcularon asumiendo un peso corporal de 60 kg y utilizando el costo total del vial suponiendo desperdicio.

(***) Solano MH. y cols 2023

En consecuencia, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso profiláctico de emicizumab, comparado con concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) o de factor VII recombinante activado en pacientes adultos 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.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la elaboración del presente documento se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática, exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso profiláctico de emicizumab, comparado con el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) o de factor VII recombinante activado en pacientes adultos 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. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como PubMed, Cochrane Library y en LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Institute for clinical and Economic Review (ICER), la Base Regional de informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en hemofilia, tales como la World Federation de Hemophilia (WFH), la United Kingdom Doctors' Haemophilia Organisation (UKHCDO), la American Society of

Hematology (ASH), la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) y la National Hemophilia Foundation (NHF). Además, a través del metabuscador Translating Research into Practice (Trip). Adicionalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en el repositorio de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov que contengan registros acerca de la tecnología evaluada y así disminuir el sesgo de publicación. Finalmente, se consideró extraer información con una estrategia de "bola de nieve" mediante la revisión de las listas de referencias de las revisiones sistemáticas y estudios primarios seleccionados, que sean relevantes para responder a la pregunta PICO.



Para la búsqueda sistemática de la literatura se utilizaron estrategias de búsqueda que contenían términos relacionados a la población de interés y la intervención. Se emplearon términos MeSH¹, términos generales, y términos de lenguaje libre. Los términos empleados se conjugaron con operadores booleanos de acuerdo con cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal como se presenta en un flujograma (Figura N° 1). Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las Tabla 1 a 3 del material suplementario.



Los registros obtenidos luego de la búsqueda en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importados al programa de gestión de referencias Mendeley Reference Manager donde se evaluaron para eliminar los duplicados. Después se generó un archivo con la extensión RIS, el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). En dicho aplicativo, se realizó la evaluación y selección de los títulos y resúmenes de los registros que guardaban relación con la pregunta PICO validada con la intervención de dos evaluadores del equipo técnico de IETSI de forma ciega y por separado, posterior a ello los estudios seleccionados se evaluaron a texto completo por un evaluador.



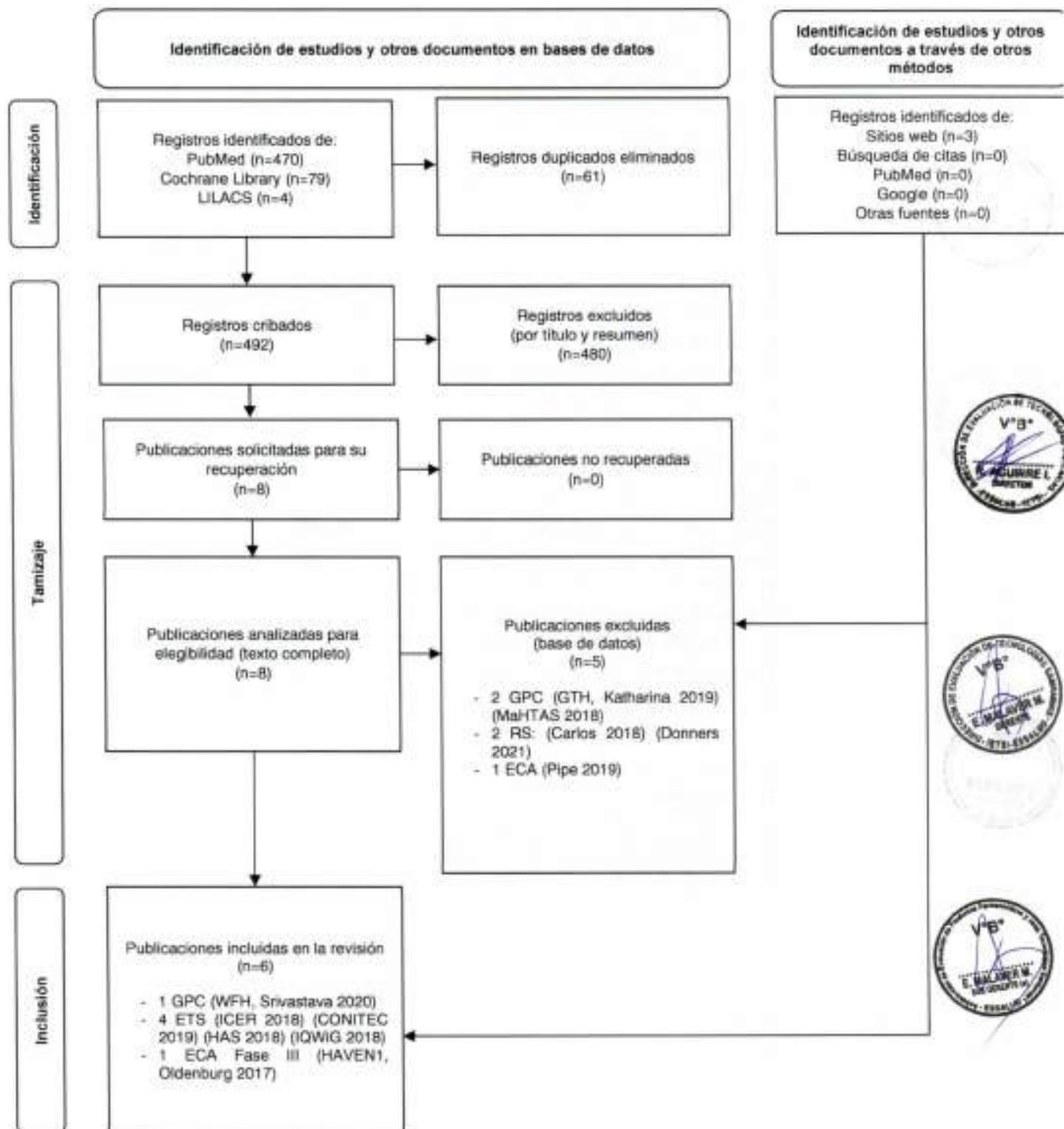
En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) que permitían responder a la pregunta PICO validada. En el caso de las GPC, se priorizaron aquellas que tuvieron un sistema de gradación de la evidencia y que fueron publicadas en los dos últimos años.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 14 de abril de 2023.

¹ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") son términos que pertenecen a un vocabulario controlado de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés). Estos términos permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.

La búsqueda de literatura permitió identificar seis publicaciones: una GPC realizada por la World Federation de Hemophilia (WFH) – Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. (Srivastava et al 2020). Cuatro ETS: una elaborada por el Institute for Clinical and Economic Review (ICER) – “Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value” (ICER 2018), otra realizada por CONITEC del ministerio de salud de Brasil, otro por la Haute Autorité de Santé (HAS) de Francia y el cuarto por IQWiG Reports del Institute for Quality and Efficiency in Health Care de Alemania. Además, un ECA Fase III realizado por Oldenburg et al., 2017 – Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors - HAVEN 1.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la World Federation of Hemophilia (WFH) del año 2020 sobre el manejo de la hemofilia es una revisión y versión actualizada de la publicada en el año 2012. La guía fue elaborada por médicos especialistas y expertos en el campo de los desórdenes hematológicos - hemofilia de diversos contextos demográficos, geográficos y socioeconómicos. El panel también incluyó representantes de individuos que viven con hemofilia, así como cuidadores de niños que viven con esta patología. El objetivo de este documento es proporcionar un marco de atención médica integral para la hemofilia. La información relevante para el presente dictamen se encuentra en las siguientes recomendaciones: Recomendación 8.3.17: Para los pacientes con hemofilia A e inhibidores persistentes que fallan en la terapia de inducción de inmunotolerancia (ITI) o que nunca se sometieron a ITI, la WFH recomienda la profilaxis con emicizumab sobre la profilaxis con agentes de derivación (rFVIIa o aPCC), debido a que emicizumab es más eficaz en la prevención de sangrado y tiene mayor facilidad en la administración del medicamento, ya que se requiere dosis semanal y por vía subcutánea. En referencia a la recomendación 8.3.19: Para los pacientes con hemofilia A grave e inhibidores, la WFH recomienda emicizumab sobre la profilaxis con agentes de derivación para reducir los episodios hemorrágicos, ya que emicizumab parece ser superior a la profilaxis con derivación. Además, la recomendación 5.7.1: Para los pacientes con hemofilia A con inhibidor, la WFH recomienda que se use emicizumab para la profilaxis regular. En el análisis crítico de la guía resalta una limitación en el hecho de que las recomendaciones son basadas en consenso de expertos y no incluyen gradación de la evidencia. A pesar de que la evidencia presentada en el ECA HAVEN 1, en general es de baja calidad, el análisis de la guía es relevante para responder a la pregunta PICO al emitir una recomendación basada en consenso de expertos a favor del uso profiláctico de emicizumab para los pacientes con hemofilia A severa con presencia de inhibidores contra el FVIII según lo descrito en nuestra población.

En cuanto a las ETS, las elaboradas por ICER, CONITEC y HAS recomendaron emicizumab para una determinada población de interés, con excepción de IQWiG

quienes no encontraron ningún dato relevante directo o indirecto para la evaluación de beneficio adicional de emicizumab en comparación con un tratamiento adecuado (incluidos los agentes de derivación). ICER recomienda emicizumab en población de pacientes con hemofilia A con presencia de inhibidores, que no serán tratados con ITI o para quienes la ITI no tuvo éxito (dos subgrupos: ≥ 12 años, < 12 años). Se comparó la profilaxis con emicizumab vs profilaxis con agentes de derivación (rFVIIa o CCPa). Se concluye que existe una alta certeza de que, en adultos emicizumab proporcione al menos un pequeño beneficio para la salud ("B+") en comparación con la profilaxis con agentes de derivación (rFVIIa o CCPa). En relación al costo efectividad ICER indica que emicizumab es mejor que la profilaxis con agentes de derivación. Es relevante para responder a la pregunta PICO del presente dictamen resaltar que ICER opta por recomendar el uso profiláctico de emicizumab en pacientes con hemofilia A congénita con inhibidores del factor VIII. Por su parte CONITEC decide por unanimidad recomendar la incorporación de emicizumab para el tratamiento de personas con hemofilia A e inhibidores del factor VIII refractarios al tratamiento de inducción de inmunotolerancia (ITI). Por su parte HAS concluye que existe un alto beneficio clínico para la profilaxis de episodios hemorrágicos en hemofilia A congénita con títulos altos de inhibidores del factor VIII, pero indica a su vez que existe beneficio clínico insuficiente para la profilaxis de episodios hemorrágicos en hemofilia A congénita sin título alto de inhibidor del factor VIII.

Todas las ETS consideraron como comparador la profilaxis con agentes de derivación, de manera similar a la PICO establecida en el presente dictamen. Todas las ETS tomaron como base de sus recomendaciones la evidencia obtenida de HAVEN 1 y con respecto a la comparación de interés del presente dictamen, emicizumab vs concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) o de factor VII recombinante activado, todas citaron la comparación antes-después de HAVEN 1.

HAVEN 1 (NCT02622321) es el ensayo clínico fase III aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta que se inició el 2 de diciembre de 2015. Su objetivo fue comparar las tasas anualizadas de eventos hemorrágicos con el uso de emicizumab profiláctico versus ninguna profilaxis en pacientes con hemofilia A con inhibidores del factor VIII que reciben tratamiento episódico con agentes de derivación (CCPa y rFVIIa). El ECA fue financiado por el fabricante del medicamento, F. Hoffmann – La Roche.

De acuerdo a los criterios de elegibilidad, se incluyeron a participantes de 12 años a más, con peso ≥ 40 kg en el momento del cribado, diagnóstico de hemofilia A congénita de cualquier grado de severidad con inhibidores ≥ 5 UB, documentación de tratamiento episódico durante al menos 24 semanas previas, ≥ 6 hemorragias en las últimas 24 semanas antes del cribado, función hematológica, hepática y renal adecuada. Los criterios de exclusión fueron: terapia de inducción de tolerancia inmunológica en curso o planeada, profilaxis con FVIII, signos de enfermedad tromboembólica en los últimos 12 meses y cualquier trastorno adquirido o heredado distinto a hemofilia A.



Se reclutó 109 participantes que se distribuyeron en cuatro grupos. Aquellos que habían recibido tratamiento episódico con agentes de derivación antes del ingreso al ensayo fueron asignados aleatoriamente a recibir emicizumab profiláctico (grupo A) o ninguna profilaxis (grupo B). El grupo C (no aleatorizado) enroló participantes que habían recibido previamente un tratamiento profiláctico con agentes de derivación en el contexto de un estudio no intervencionista (NCT02476942). El grupo D (no aleatorizado) estaba compuesto por participantes que no pudieron inscribirse en los grupos A, B o C antes de que cerraran la inscripción. Los grupos C y D recibieron emicizumab profiláctico. La aleatorización (grupos A y B) se dio en una proporción de 2:1, con lo que se tuvo una muestra de 53 pacientes; 35 para el grupo de emicizumab profiláctico (grupo de intervención) y 18 para el grupo que no recibió profilaxis (grupo control). Los pacientes en el grupo emicizumab profiláctico recibieron por vía subcutánea una dosis de 3.0 mg por kilogramo de peso corporal semanalmente durante 4 semanas, seguido de 1.5 mg por kilogramo por semana. Si durante las 24 semanas de estudio se presentaban episodios hemorrágicos en cualquiera de los dos brazos se administraba agentes derivados, tales como, el concentrado de complejo protrombínico activado o el factor VII recombinante activado. El cálculo del tamaño de muestra se basó en consideraciones clínicas, teniendo como criterio de valoración principal el número de hemorragias en el tiempo (tasas de sangrado).



Se evaluó la eficacia en los grupos aleatorizados por intención a tratar (ITT). Se consideró como desenlace primario la tasa anualizada de eventos hemorrágicos tratados, y como desenlaces secundarios a las tasas anualizadas de eventos hemorrágicos totales (tratados y no tratados), espontáneos (tratados) y articulares (tratados); así como, la calidad de vida, y la seguridad. Por otro lado, para medir la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con hemofilia se utilizó el cuestionario Haem-A-QoL, además se utilizó un cuestionario relacionado con el estado de salud de los individuos el EuroQoL-5D (EQ-5D). Se estimó la razón de tasas con el fin de cuantificar el sangrado asociado de profilaxis con emicizumab en comparación con ninguna profilaxis.



En el análisis estadístico de los grupos aleatorizados se incluyeron un total de 53 pacientes. Los resultados muestran a personas de una mediana de edad de 38.0 años (rango 12 – 68 años) en el grupo de intervención y 35.5 años (rango 13 – 65 años) en el grupo control. La mayoría de pacientes tenía hemofilia severa: 31/35 (89 %) y 18/18 (100 %), respectivamente. En el transcurso del estudio se perdieron tres pacientes del grupo de intervención debido a que no completaron el tratamiento con emicizumab profiláctico de manera consecutiva las 24 semanas (para el corte de datos), dos pacientes debido a una discontinuación por eventos adversos serios y un paciente por decisión médica. En el grupo control no se presentó pérdidas ni retiro de pacientes.

En relación con los resultados del estudio, los pacientes en el grupo de intervención evidenciaron una tasa de hemorragia tratada anualizada de 2.9 eventos (IC del 95 %,

1.7 a 5.0) comparado con 23.3 eventos en el grupo control (IC del 95 %, 12.3 a 43.9), con una razón de tasas de 0.13 (IC del 95 %, no informado; $p < 0.0001$) a favor de la profilaxis con emicizumab. De la misma forma, los resultados secundarios evidenciaron en el grupo de intervención una tasa de eventos hemorrágicos totales de 5.5 eventos (IC del 95 %, 3.6 a 8.6) comparado con 28.3 eventos en el grupo control (IC del 95 %, 16.8 a 47.8), con una razón de tasas de 0.20 (IC 95 %, no informado; $p < 0.0001$). Además, se observaron reducciones con significancia estadística en las tasas de hemorragias anualizadas a favor del grupo que recibió emicizumab en comparación con ninguna profilaxis para hemorragias espontáneas, con una razón de tasas de 0.08 (IC del 95 %, no informado; $p < 0.0001$) y hemorragias articulares tratadas con una razón de tasas de 0.11 (IC del 95 %, no informado; $p < 0.0050$).

Respecto a la calidad de vida se utilizó la subescala de salud física y la puntuación total del cuestionario de calidad de vida de la hemofilia (Haem-A-Qol). Una reducción de 10 puntos en la subescala de salud física y 7 puntos en la puntuación total del Haem-A-Qol que presenta un rango de 0 a 100 puntos representan una mejora clínica significativa en la calidad de vida relacionada con la salud (Wyrwich 2015). En la semana 25 del estudio, los autores informaron una reducción de medias de 21.6 puntos (IC del 95 %, 7.9 a 35.2; $p = 0.003$) en la subescala de salud física y 14.0 puntos (IC del 95 %, 5.6 a 22.4; $p = 0.002$) en la puntuación total del cuestionario Haem-A-Qol. Las diferencias observadas entre los dos grupos indican que la profilaxis con emicizumab tuvo beneficios significativos con respecto a la calidad de vida de los individuos. Por otro lado, el estado de salud se evaluó utilizando la versión de 5 niveles y 5 dimensiones del cuestionario autoinformado del grupo EuroQol (EQ-5D) con una puntuación máxima de 100. En este instrumento un cambio de 7 puntos para la escala analógica visual representa una diferencia clínica significativa y un cambio de 0.07 puntos para la puntuación de utilidad del índice indican un mejor estado de salud (Pickard 2007). En la semana 25, la diferencia de medias reportada fue de -9.7 puntos (IC del 95 %, -17.6 a -1.8; $p = 0.02$) para la escala analógica visual y de -0.16 puntos (IC del 95 %, -0.25 a 0.07; $p = 0.001$) para la puntuación de utilidad del índice EQ-5D.

Según lo reportado en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02622321>, la tasa de EA serios en el grupo A (emicizumab) fue de 11/34 (32.35 %) y en el grupo B (no profilaxis) de 5/18 (27.78 %). En la publicación del análisis principal de HAVEN 1 solo se describen los EA en los pacientes tratados con emicizumab ($n = 103$). Así, los EA informados con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de la inyección, con 8 eventos en 15 participantes (15 %). En general, se informaron 12 EA serios en 9 participantes (9 %). Se informaron microangiopatía trombótica (en 2 participantes) y trombosis del seno cavernoso y tromboflebitis superficial por necrosis cutánea (en 1 participante cada una) en participantes que habían recibido múltiples infusiones de concentrado de complejo de protrombina activado mientras recibían profilaxis con emicizumab antes del inicio del evento. Ambos eventos de microangiopatía trombótica se resolvieron después de que se interrumpió el tratamiento con concentrado de

complejo de protrombina activado. El estudio no reportó resultados con respecto a otros desenlaces considerados en la PICO de este dictamen como dolor articular, ausentismo laboral, etc.

Si bien los resultados del ECA HAVEN 1 no responden a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen, por comparar emicizumab vs. no profilaxis, estos se describen por ser parte de la evidencia utilizada por las guías y ETS para formular las recomendaciones de emicizumab en la población objetivo. Con respecto a la comparación de interés, emicizumab vs agentes de derivación (CCPa o rFVIIa), la evidencia proviene de una comparación antes-después realizada con el grupo C del estudio HAVEN 1 y se describe a continuación:

- Los participantes que estaban recibiendo agentes de derivación profilácticos antes de ingresar al estudio se inscribieron en el Brazo C para recibir emicizumab profiláctico. Emicizumab se administró a una dosis de carga de 3 mg/kg de emicizumab SC durante las primeras 4 semanas, seguida de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg por semana hasta el final del estudio. Entre los 24 participantes del grupo C que habían participado en el estudio no intervencionista, las comparaciones intraindividuales (antes - después) mostraron una tasa de sangrado significativamente más baja en profilaxis con emicizumab versus la profilaxis previa del agente de derivación (tasa de sangrado anualizada, 3.3 eventos [IC del 95 %, 1.3 a 8] frente a 15.7 eventos [IC del 95 %, 11.1 a 22.3]), lo que representa una diferencia del 79 % ($P < 0.001$).
- La evidencia de HAVEN 1 para la comparación de interés es de muy baja calidad. Se tiene el estudio observacional antes-después con un grupo de pacientes ($n = 24$) que habían recibido agentes de derivación profilácticos previos, pero este tipo de diseño no permite elaborar conclusiones de causa-efecto. Esto se debe a que no existió un proceso de aleatorización entre los grupos de comparación (emicizumab vs agentes de derivación); por lo que, no se puede atribuir confiablemente los efectos observados (mejora en la tasa anualizada de hemorragias) al uso de emicizumab. De hecho, los efectos bien podrían haber sido influenciados por otros factores diferentes que denominamos de confusión. Además, antes de ingresar al brazo C de HAVEN 1 los pacientes recibieron los agentes de derivación de forma no controlada, es decir, de acuerdo con la práctica clínica, contrario al "después" que fue en un contexto controlado. De manera adicional, no se menciona en qué se basó la selección de este grupo de pacientes (grupo C), por lo que no podemos descartar sesgo de selección. Sumado a ello, el estudio HAVEN 1 es un estudio de etiqueta abierta, lo que aumenta el riesgo de sesgo de realización, es decir, de diferencias sistemáticas entre los grupos de comparación en el cuidado proporcionado, o la administración de intervenciones fuera del protocolo. Se agrega a lo antes mencionado que, no hubo cegamiento en la medición de los resultados, lo que

aumenta el riesgo de sesgo de detección, prioritariamente en la evaluación de los desenlaces subjetivos, como la calidad de vida. Para finalizar, hubo un potencial sesgo de la industria asociado a un conflicto de interés ya que el estudio fue financiado por la compañía farmacéutica que produce emicizumab.

Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: 1) La GPC de la WFH hace una recomendación a favor de la profilaxis con emicizumab en lugar de con los agentes de derivación basada en una superior efectividad en términos de prevención de sangrados y facilidad de administración. 2) La evidencia clave citada en la GPC y todas las ETS sobre el uso profiláctico de emicizumab proviene del estudio HAVEN 1 y, en particular, para la comparación de emicizumab vs agentes de derivación, se cita una comparación antes-después de uno de los brazos del estudio HAVEN 1. 3) En general, las ETS recomendaron emicizumab para la población objeto de este dictamen (pacientes con hemofilia A que presentan inhibidores), con excepción de IQWiG quienes no encontraron ningún dato relevante directo o indirecto para la evaluación de beneficio adicional de emicizumab en comparación con agentes de derivación. 4) Los resultados de HAVEN1, aunque de baja calidad, sugieren que la profilaxis con emicizumab se asocia con una tasa significativamente menor de eventos hemorrágicos que los agentes de derivación en pacientes adultos con hemofilia A que han desarrollado inhibidores. 5) Los resultados de seguridad de HAVEN 1 muestran que emicizumab tiene un perfil de seguridad aceptable. 6) El costo de CCPa profiláctico para infusión intravenosa en el contexto local peruano es aproximadamente 3.6 veces mayor que el costo de emicizumab y el costo de rFVIIa es más de nueve veces mayor que emicizumab. El IETSI interpreta esto como una ventaja en costo/oportunidad importante para EsSalud, ya que invertir en los agentes de derivación en lugar de emicizumab profiláctico resultaría en pérdida de oportunidades para brindar otros servicios de atención médica. 7) Así, en virtud de la maximización de los beneficios para la salud con los recursos disponibles, el uso profiláctico de emicizumab constituye una alternativa terapéutica válida para el manejo de pacientes con HA y presencia de anticuerpos inhibidores del FVIII.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI aprueba el uso profiláctico de emicizumab para el manejo de pacientes adultos 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, 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 a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

En lo referente a recomendaciones, el personal asistencial a cargo del paciente debe llevar un registro claro y sistemático de los resultados obtenidos del manejo con emicizumab profiláctico y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Available online:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Protocolo-hemofilia-marzo-2015.pdf> (accessed on 26 April 2021).

Berntorp, E., Fischer, K., Hart, D. P., Mancuso, M. E., Stephensen, D., Shapiro, A. D., & Blanchette, V. (2021). Haemophilia. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 45.

Bolton-Maggs, P. H., & Pasi, K. J. (2003). Haemophilias A and B. *Lancet* (London, England), 361(9371), 1801–1809.

Carcao, M.; Goudemand, J. *Los Inhibidores en la Hemofilia: Información Básica; Federación Mundial de Hemofilia: Montreal, QC, Canada, 2018; p. 24*

Collins P. W. (2012). Personalized prophylaxis. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 18 Suppl 4, 131–135.

DiMinno, G. G., Araujo Cabrera, L. M., Loayza Urcia, N., Bordone, R., Murillo, C. M., Beltran, J. C., & Mathew, P. (2022). Prophylaxis and hemophilia care in LATAM: Baring it all-Highlights from the CLAHT 2021 symposium. *EJHaem*, 3(4), 1287–1299.

Martínez-Sánchez, Lina María, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Camilo Ruiz-Mejía, Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo, Natalia Builes-Restrepo, y Juan Diego Villegas-Álzate. 2018. «Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica» 36: 9.

Mehta P, Reddivari AKR. Hemophilia. [Updated 2022 Sep 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.

Sarmiento Doncel, S., Díaz Mosquera, G. A., Cortes, J. M., Agudelo Rico, C., Meza Cadavid, F. J., & Peláez, R. G. (2023). Haemophilia A: A Review of Clinical Manifestations, Treatment, Mutations, and the Development of Inhibitors. *Hematology reports*, 15(1), 130–150.

Shetty, S., Ghosh, K., & Mohanty, D. (2003). An ELISA assay for the detection of factor VIII antibodies - comparison with the conventional Bethesda assay in a large cohort of haemophilia samples. *Acta haematologica*, 109(1), 18–22.

Solano, María Helena, Linares, Adriana, Sarmiento, Isabel, Casas, Claudia, Sossa, Claudia, & Peña, Ángela. (2015). Profilaxis con CCPa en pacientes con hemofilia A con inhibidores de alta respuesta Una estrategia alternativa al estándar de tratamiento. *Acta Medica Colombiana*, 40(4), 288-293. Retrieved June 12, 2023

Soucie, J. M., Miller, C. H., Dupervil, B., Le, B., & Buckner, T. W. (2020). Occurrence rates of haemophilia among males in the United States based on surveillance conducted in specialized haemophilia treatment centres. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 26(3), 487–493.

Spena, S., Garagiola, I., Cannavò, A., Mortarino, M., Mannucci, P. M., Rosendaal, F. R., Peyvandí, F., & SIPPET Study Group (2018). Prediction of factor VIII inhibitor development in the SIPPET cohort by mutational analysis and factor VIII antigen measurement. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 16(4), 778–790.

Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., Key, N. S., Kitchen, S., Llinas, A., Ludlam, C. A., Mahlangu, J. N., Mulder, K., Poon, M. C., Street, A., & Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia (2013). Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 19(1), e1–e47.

Witmer, C., & Young, G. (2013). Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Therapeutic advances in hematology*, 4(1), 59–72.

Wyrwich, K. W., S. Krishnan, J. L. Poon, P. Auguste, R. Maltzahn, R. Yu, y S. Mackensen. 2015. «Interpreting Important Health-related Quality of Life Change Using the Haem-A-QoL». *Haemophilia* 21 (5): 578-84



IX. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir emicizumab según lo descrito en la etiqueta del producto aprobada por DIGEMID*, debe cumplir con los criterios clínicos descritos en este apartado. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente para cada paciente en específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos 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.
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	1 año
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento**	Se debe cumplir con los siguientes 4 criterios: - Paciente adulto con diagnóstico de hemofilia A - Presenta historia clínica que registra inhibidores mediante resultado de laboratorio (título de mayor o igual de 5 unidades Bethesda/ml) - Fracaso [‡] o no es candidato* 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.
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento** y al seguimiento con el Anexo N.º 07	Reporte del seguimiento clínico presentado 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.
Criterios para la suspensión del medicamento	- En caso de uso simultáneo de emicizumab y CCPa, se debe suspender el tratamiento ante el desarrollo de eventos adversos como eventos tromboticos o eventos microangiopáticos. - Otros, según información de etiqueta del fármaco.

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

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. *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.

**El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

‡Fracaso se define como la incapacidad para lograr una inmunotolerancia exitosa entro de los 2 o 3 años posteriores de inicio de la terapia de inmunotolerancia con Factor VIII. La inmunotolerancia exitosa se define como un título de Bethesda negativo persistente, acompañado de una farmacocinética normal del factor VIII, que incluye la recuperación del factor VIII en más del 66% y una vida media mayor a las 6 horas (Srivastava et al 2020).

‡Se considera no candidato cuando el paciente no presenta acceso venoso periférico adecuado o factores pronósticos negativos según la World Federation of Hemophilia o suspensión de la inmunotolerancia por incidente adverso.

§RAM: Reacción adversa a medicamentos; ¶Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" (http://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/farmacoytecnovigilancia/RS_002-IETSI-2019.pdf)



X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 10 de abril de 2023		Resultado
Estrategia	#1	(Emicizumab[Supplementary Concept] OR Hemlibra[tiab] OR Emicizum*[tiab] OR ACE910[tiab])	513
	#2	(Hemophilia A[Mesh] OR Hemophilia A[tiab] OR Classic Hemophilia[tiab] OR Congenital Hemophilia[tiab] OR Haemophilia A[tiab] OR Factor-VIII Deficien*[tiab] OR Factor-8 Deficien*[tiab])	24725
	#3	#1 AND #2	470

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 10 de abril de 2023		Resultado
Estrategia	#1	Hemlibra:ti,ab,kw	5
	#2	Emicizum*:ti,ab,kw	82
	#3	ACE910:ti,ab,kw	16
	#4	#1 OR #2 OR #3	84
	#5	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees	662
	#6	"Hemophilia A":ti,ab,kw	1205
	#7	"Classic Hemophilia":ti,ab,kw	0
	#8	"Congenital Hemophilia":ti,ab,kw	128
	#9	"Haemophilia A":ti,ab,kw	1205
	#10	(Factor-VIII NEAR/1 Deficien*):ti,ab,kw	43
	#11	(Factor-8 NEAR/1 Deficien*):ti,ab,kw	1
	#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1239
	#13	#4 AND #12	79

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (https://lilacs.bvsalud.org/es/) Fecha de búsqueda: 11 de abril de 2023		Resultado
Estrategia	#1	Hemlibra OR Emicizum\$ OR ACE910 [Words]	4